

DIE BEDEUTUNG VON SPONTANREKANALISATIONEN
UND KOLLATERALEN FÜR DAS AUSMAß DER
VENTRIKELFUNKTIONSSTÖRUNGEN NACH HERZINFARKT

WOLFGANG SCHNOCK

1986

*Diss
München*

Aus der Medizinischen Klinik Innenstadt
der Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. E. Buchborn

Die Bedeutung von Spontanrekanalisationen und Kollateralen für
das Ausmaß der Ventrikelfunktionsstörungen nach Herzinfarkt

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Wolfgang Schnock
aus
Kleinmachnow
1986

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. K. Theisen
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. med. E. Buchborn
Dekan:	Prof. Dr. med. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung: 24. 4. 1980	

Gliederung

1. Einleitung

- 1.1. Kollateralen und Myokarddurchblutung
- 1.2. Kollateralen und Herzinfarkt
 - 1.2.1. Einfluß auf den Zeitraum bis zur vollständigen Infarktzierung
 - 1.2.2. Einfluß von Kollateralen auf die Infarktgröße
- 1.3. Spontanrekanalisation und Infarkt
- 1.4. Mögliche therapeutische Konsequenzen
- 1.5. Zusammenfassung der Einleitung

2. Methodik

- 2.1. Fragestellung
- 2.2. Patientenauswahl
- 2.3. Elektrokardiogramm
- 2.4. Herzkatheterdiagnostik
 - 2.4.1. Bewertung von Stenosen
 - 2.4.2. Bewertung von Kollateralen
 - 2.4.3. Berechnung der Auswurffrac tion
- 2.5. Datenerfassung aus den Krankenakten
 - 2.5.1. Daten aus dem Herzkatheterprotokoll
 - 2.5.2. Therapie zur Zeit der Herzkatheteruntersuchung
- 2.6. Statistik

3. Ergebnisse

- 3.1. Koronarangiogramm
 - 3.1.1. Stenosesitz und -grad
 - 3.1.2. Vorkommen und Verteilung von Kollateralen
 - 3.1.2.1. Kollateralen und Stenosesitz
 - 3.1.2.2. Kollateralen und Stenosegrad
- 3.2. Ventrikulographie und Auswurffrac tion
 - 3.2.1. Auswurffrac tion und Stenosesitz
 - 3.2.2. Auswurffrac tion und Stenosegrad
 - 3.2.3. Auswurffrac tion und Kollateralen
- 3.3. Kollateralen und Infarkt

- 3.4. Hämodynamische Herzgrößen mit Wirkung auf den Blutfluß durch Kollateralen und Stenosen
 - 3.4.1. Enddiastolischer linksventrikulärer Druck
 - 3.4.2. Linksventrikulärer systolischer Druck
 - 3.4.3. Herzfrequenz
- 3.5. Statistische Vergleichbarkeit der Untergruppen
 - 3.5.1. Alter der Patienten
 - 3.5.2. Zeitraum zwischen Infarktereignis und Herzkatheter
 - 3.5.3. Therapie zum Zeitpunkt des Herzkatheters
- 3.6. Infarktverlauf und Ausmaß der Kollateralisation
 - 3.6.1. Dauer der Prodromie und Kollateralisation
 - 3.6.2. Verlauf des Infarktes
 - 3.6.3. Verlauf der Auswurffraktion
 - 3.6.4. Therapie

4. Diskussion

- 4.1. Methodik
 - 4.1.1. Fragestellung
 - 4.1.1.1. Kollateralen und Ventrikelfunktion
 - 4.1.1.2. Spontanrekanalisation und Ventrikelfunktion
 - 4.1.1.3. protrahierter Verlauf und Ventrikelfunktion
 - 4.1.2. Patientenauswahl
 - 4.1.3. Datenauswahl und -erhebung
 - 4.1.4. Fehlerquellen
- 4.2. Ergebnisse
 - 4.2.1. Verteilung von Stenosesitz und -grad
 - 4.2.1.1. Stenosesitz
 - 4.2.1.2. Stenosegrad
 - 4.2.2. Verteilung und Vorkommen von Kollateralen
 - 4.2.2.1. Kollateralen und Stenosesitz
 - 4.2.2.2. Kollateralen und Stenosegrad
 - 4.2.3. Koronarangiographische Befunde und Auswurffraktion
 - 4.2.3.1. Auswurffraktion und Stenosesitz
 - 4.2.3.2. Auswurffraktion und Stenosegrad
 - 4.2.3.3. Auswurffraktion und Kollateralen
 - 4.2.4. Kollateralen und Infarkt
 - 4.2.5. Statistische Vergleichbarkeit der Untergruppen
 - 4.2.5.1. Hämodynamische Herzgrößen mit Wirkung auf den Blutfluß durch Kollateralen und Stenosen
 - 4.2.5.1.1. Linksventrikulärer enddiastolischer Druck
 - 4.2.5.1.2. Linksventrikulärer systolischer Druck
 - 4.2.5.1.3. Herzfrequenz

4.2.5.2. Alter, Therapie und Zeitraum zwischen Infarkt und
Herzkatheter

4.2.6. Infarktverlauf und Kollateralisation

4.2.6.1. Dauer der Prodromie und Kollateralisation

4.2.6.2. Verlauf des Infarkts und Kollateralisation

4.2.6.3. Verlauf und Schwere des Infarkts

4.3. Schlußfolgerungen

5. Zusammenfassung

6. Literaturverzeichnis

7. Anhang



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Die Bedeutung von Spontanrekanalisationen und Kollateralen für das Ausmaß der Ventrikelfunktionsstörungen nach Herzinfarkt

1. Einleitung

1.1. Kollateralen und Myokarddurchblutung

Die Bedeutung von Kollateralen für die myokardiale Blutversorgung ist seit ihrer Entdeckung umstritten. Erst in den sechziger Jahren wurde deutlich, daß Kollateralen angeborene Gefäßverbindungen sind, aus denen im Rahmen einer koronaren Herzkrankheit (KHK) größere Gefäße entstehen können (23,63).

Die Entwicklung von Kollateralen zu angiographisch sichtbaren Gefäßen tritt erst ein, wenn die Stenose einer Koronararterie 75%-90% beträgt. Erreicht die KHK ein stärkeres Ausmaß, mit höchstgradigen Stenosierungen und Befall mehrerer Koronarien, so kann man eine rasch anwachsende Zahl von Kollateralen finden (6, 30,37).

In Tierexperimenten konnte gezeigt werden, daß sich Kollateralen bei zunehmender Stenosierung einer Koronararterie bereits innerhalb weniger Wochen zu größeren Gefäßen entwickeln. So ist eine starke Erhöhung des Kollateralflusses möglich (22,41,52). Eine fortschreitende Stenosierung oder ein Verschuß bewirken einen Druckgradienten, der zusammen mit Stoffwechselmetaboliten zu einer maximalen Vasodilatation führt. Am Gefäß resultiert daraus eine hohe tangentielle Wandspannung, die zusammen mit viskosen Widerständen und chemischen Einflüssen schon nach 24 Stunden zu Kollateralenwachstum durch aktive Zellteilung führt. In den ersten Tagen entspricht die Stärke der Kollateralenwand der einer Vene, aber schon nach drei bis vier Wochen ist sie wie eine Arteriolenwand umgebaut (52,54,55). Mit diesem Wandaufbau ist ein entsprechend hoher Strömungswiderstand verknüpft. Er beträgt auch nach längerer Zeit ein Vielfaches des normalen koronaren Widerstandes (18,52). Eine Einschränkung der Koronarreserve für das durch Kollateralen versorgte Gebiet ist die Folge.

Für die Durchblutung von Kollateralen gewinnen, besonders unter Belastung, folgende Punkte eine vermehrte Bedeutung (10,50,52):

- 1) extravasale Kräfte, die sich aus der Wandspannung des Ventrikels und dem RR ergeben,
- 2) ein steal effect durch Vasodilatation gesunder Koronararterien,
- 3) eine hohe Pulsfrequenz.

Die extravasalen Druckkräfte sind subendocardial am größten und können zudem durch eine weitere Vasodilatation nicht mehr ausge-

glichen werden. Deshalb ist der subendocardiale Blutfluß am stärksten gefährdet (18,22,50,52).

Beim Hund, dessen Kollateralen, im Gegensatz zum menschlichen Herzen, vorwiegend epicardial verlaufen (43), reicht der Blutfluß durch gut ausgebildete Kollateralen häufig aus, um eine uneingeschränkte kardiale Funktion in Ruhe und auch unter Belastung zu gewährleisten (10,18,34).

Während beim Hund bereits weitreichende Erkenntnisse über die kollaterale Zirkulation vorliegen, gibt es beim Menschen nur wenig gesicherte Erkenntnisse, aber viele widersprüchliche Ergebnisse.

Direkte Flußmessungen sind nur in operativen Situationen möglich. Die folglich spärlichen Ergebnisse billigen Kollateralen einen Blutfluß zu, der nur den Ruhebedarf erfüllt (19).

In den letzten Jahren wurde die Technik der Perfusionsszintigraphie als indirekte Methode entwickelt. Mit dieser Technik zeigten viele Autoren, daß der Blutfluß durch Kollateralen ausreicht, um unter Ruhebedingungen Perfusionsdefizite zu verhindern, daß aber bei Belastung Zeichen einer Ischämie auftreten (2,15,29,63). Ähnliche Ergebnisse wurden auch mittels EKG und Belastungs-EKG gewonnen (30,36). Ein Teil der Autoren fand, daß Kollateralen nur in den Versorgungsgebieten einzelner Koronararterien eine Ischämie verhindern (63). Wieder andere beobachteten verschiedene Arten von Kollateralen, die zum Teil guten, zum Teil sehr schlechten Ischämieschutz bieten (33,63), oder sie bestritten jeglichen Nutzen von Kollateralen (25).

Das Ausmaß einer Ischämie kann auch indirekt durch eine Einschränkung der Ventrikelfunktion geschätzt werden. Als Meßgrößen dienen Auswurffraktion (EF), Ausmaß von Kontraktionsstörungen, enddiastolischer linksventrikulärer Druck (EDP). Untersucher, die sich der Ventrikelfunktion als Indikator bedienen, kamen in den meisten Fällen zum Ergebnis, daß Kollateralen keinen positiven Einfluß auf die Ventrikelfunktion ausüben (9,11,25,26,61). Somit ist unklar, ob und wann Kollateralen einen Blutfluß gewährleisten, der den O_2 -Bedarf des Herzmuskels in Ruhe und bei Belastung erfüllen kann.

1.2. Kollateralen und Herzinfarkt

Hieraus ergibt sich die Frage, ob bereits existierende Kollateralen bei einem Koronararterienverschluß einen Einfluß auf den Ablauf des Infarktgeschehens ausüben.

1.2.1. Einfluß auf den Zeitraum bis zur vollständigen Infarkzierung

Tritt eine rasche Occlusion einer Koronararterie ein, so ist ein Teil des Myokards von der Blut-, O₂- und Nährstoffversorgung abgeschnitten. Stoffwechselprodukte häufen sich an, toxische Substanzen entstehen. Es kann bereits nach einer Stunde und früher zur Nekrose des betroffenen Myokards kommen (55). Besteht eine Verbindung des poststenotischen Gefäßbetts über Kollateralen mit perfundierten Gefäßabschnitten, so könnten die verbesserte O₂-Versorgung und ein Abstrom der Stoffwechselprodukte die Überlebenszeit der Myokardzellen verlängern. Der Infarkt würde sich langsamer entwickeln. Für myokarderhaltende therapeutische Eingriffe wäre zusätzliche Zeit vorhanden. Dieser Aspekt der kollateralen Zirkulation wurde bisher selten beachtet. Die vorliegende Arbeit untersucht daher den Einfluß von Kollateralen

- 1) auf den zeitlichen Infarktablauf,
- 2) auf die Infarktgröße.

1.2.2. Einfluß von Kollateralen auf die Infarktgröße

Das Ausmaß eines Infarkts wird entscheidend bestimmt durch:

- 1) die Größe des verschlossenen Gefäßes,
- 2) den Versorgungstyp,
- 3) die Lokalisation des Verschlusses

(8,12,27,28,35,39).

In Hundeversuchen wurden fixe und mit hygroscopischen Konstriktoren langsam zunehmende Stenosen erzeugt, die zur Occlusion führten. Kollateralen, die sich in dieser Zeit bildeten, es handelte sich um wenige Wochen, konnten in den meisten Fällen einen Infarkt verhüten oder einen eingetretenen Infarkt in seiner Größe erheblich reduzieren (52,53,54,57).

Auch beim Menschen wird von Fällen berichtet, in denen kein Infarkt aufgetreten war, obwohl zum Teil mehrere Koronararterien verschlossen waren (8,15,24,33,58,59,63). Voraussetzung waren gute Kollateralen. Einige Autoren kamen dagegen zum Ergebnis,

daß Kollateralen einen Infarkt nicht verhindern können (25,26).

Um die Infarktgröße indirekt zu schätzen, werden im allgemeinen Variablen verwendet, die eine Aussage über die Ventrikelfunktion erlauben:

- 1) Auswurffraktion (EF),
- 2) Zahl der Wandsegmente, die eine Kontraktionsstörung zeigen,
- 3) Art der Kontraktionsstörung,
- 4) linksventrikulärer enddiastolischer Druck (EDP).

Mehrere Autoren kamen zu folgendem Ergebnis: Existiert eine gute Kollateralisation, so ist nach einem Herzinfarkt die EF höher, EDP und das Ausmaß der Kontraktionsstörung niedriger. Ein kardiogener Schock ist weniger wahrscheinlich (4,8,37,59,65). Aus der besseren Ventrikelfunktion kann geschlossen werden, daß Kollateralen die Größe eines Infakts begrenzen.

Diese Ergebnisse konnten von anderen Autoren nicht bestätigt werden (25,26,27,61).

Eine Möglichkeit zur direkten Untersuchung der Frage, ob die Blutzufuhr durch Kollateralen ausreicht, um Myokardnekrosen einzuschränken, bieten Muskelbiopsien, die während einer Bypassoperation entnommen werden. Sie ermöglichen es, das Ausmaß von Myokarduntergang und Fibrosierung histologisch festzustellen. Doch wurden auch mit dieser Methode gegensätzliche Ergebnisse erzielt (6,58).

1.3. Spontanrekanalisationen und Infarkt

Ein Myokardinfarkt ist in über 90% durch Verschluß einer Koronararterie bedingt. Es wurde gezeigt, daß jedoch bereits 12 Stunden nach Infarkt bis zu ein Drittel der verschlossenen Gefäße wiedereröffnet war (14). Eine frühzeitige Reperfusion des infarzierten Areals durch Spontanrekanalisation könnte, besonders in Randgebieten, Myokard vor der Nekrose bewahren und eine Verringerung der Ventrikelfunktionsstörungen bewirken. So beobachteten einige Autoren (4), daß die Wiedereröffnung des Infarktgefäßes mit einer höheren EF und geringeren Kontraktionsstörungen verbunden war.

Andere (3,27) konnten dagegen keine Beziehung zwischen einer Spontanrekanalisation und Auswurffraktion, Ausmaß von Kontraktionsstörungen sowie CPK feststellen.

Auch mittels einer medikamentösen Lyse kann ein verschlossenes Gefäß reperfundiert werden. Die Effizienz verschiedener Thrombolytika wird vor allem an der Rate wiedereröffneter Verschlüsse gemessen. In den meisten Studien ist der Gefäßbefund vor Beginn

der Lyse unbekannt, so daß nicht genau zwischen spontan und medikamentös lysierten Gefäßen unterschieden werden konnte. Zur genauen Bewertung der Lysetherapie ist es deshalb wichtig, das Ausmaß der spontanen Rekanalisation sowie deren Einfluß auf die Ventrikelfunktion zu kennen.

1.4. Mögliche therapeutische Konsequenzen

Eine Klärung dieser Sachverhalte wäre durchaus wichtig, da sich möglicherweise therapeutische Konsequenzen ergeben könnten. Verzögern Kollateralen den Ablauf des Infarktgeschehens, so wird wertvolle Zeit gewonnen, um therapeutische Maßnahmen zu ergreifen. Hier ist die chirurgische Reperfusion und vor allem die Thrombolyse zu nennen. Obwohl Dosierungen und optimales Procedure für eine Thrombolyse mit Streptokinase noch nicht gefunden wurden, so konnte doch gezeigt werden, daß bei rechtzeitiger Reperfusion die ausgeschwemmte Enzymmenge und damit die Infarktgröße verringert und die Ventrikelfunktion verbessert werden können (1,32,47,56). Interessanterweise konnte man beobachten, daß der Zeitraum für einen sinnvollen Einsatz von Streptokinase länger ist, wenn das Infarktgebiet durch Kollateralen versorgt wird (47). Eine Senkung der Mortalität des frischen Infarkts durch Lyse konnte aber bisher nicht eindeutig gezeigt werden. Falls ausreichende Kollateralen die Infarktgröße begrenzen können, wäre andererseits der Einsatz aggressiver therapeutischer Maßnahmen, wie z.B. die chirurgische Reperfusion, eher einzuschränken, um die Risiken der Behandlung zu vermindern. Statt dessen wäre eine Förderung des kollateralen Blutflusses wichtig. Nitraten und Calciumantagonisten werden entsprechende Wirkungen zugeschrieben (49).

1.5. Zusammenfassung der Einleitung

Obwohl vielfältige Forschungsarbeit am Tiermodell die Entwicklung und funktionelle Bedeutung von Kollateralen für die Blutversorgung des Myokards und für die Begrenzung des Infarktgebiets im Falle eines Koronararterienverschlusses aufklären konnte, ergaben sich beim Menschen zahlreiche Widersprüche. Als Ursachen kommen vor allem folgende Punkte in Betracht (23,38):

- 1) Die im Tierversuch gewonnenen Ergebnisse sind nur mit Einschränkungen auf den Menschen zu übertragen, da am menschlichen Myokard eine andere anatomische Verlaufsform der Kollateralen angetroffen wird.

- 2) Eine genaue Messung von Stenosegrad und -länge sowie der daraus resultierenden Widerstandserhöhung ist bis jetzt nicht möglich.
- 3) Der Blutfluß durch Stenosen und Kollateralen kann nicht exakt bestimmt werden.
- 4) Die Einschätzung des Versorgungsgebietes einer Koronararterie und der von Ischämie betroffenen Muskelmasse ist schwierig. Genaue Aussagen über den Blut- und O_2 -Bedarf sind nicht möglich.
- 5) Messungen der regionalen Ventrikelfunktion und Folgerungen über die Infarktgröße führen nicht zu sicheren Ergebnissen.
- 6) Viele Arbeiten lassen schwere methodische Fehler, besonders bei der Patientenauswahl, erkennen. Oft waren Patienten mit und ohne Infarkt in einer Untergruppe enthalten, oder es wurde eine mangelhafte Unterscheidung zwischen Ein- und Mehrgefäßerkrankungen durchgeführt. Häufig wurde übersehen, daß Kollateralen erst ab einer Stenosierung von 75-90% im Angiogramm sichtbar werden. Daher ergaben sich Verfälschungen für die Patientengruppe ohne Kollateralen.

Möglicherweise sind therapeutische Konsequenzen zu ziehen, falls Spontanrekanalisation und Kollateralen den Infarktverlauf und seine Größe beeinflussen. Wir haben versucht, diese Fragen in einer retrospektiven Analyse zu klären.

2. Methodik

2.1. Fragestellung

Die Bedeutung von Kollateralen im Ablauf eines Myokardinfarkts soll in Bezug auf folgende Fragenstellungen untersucht werden:

- 1) Beeinflussen Kollateralen die Ventrikelfunktionsstörungen nach Infarkt bzw. Gefäßverschluß?
- 2) Gibt es eine Beziehung zwischen Wiedereröffnung des Infarktgefäßes und dem Ausmaß der Ventrikelfunktionsstörungen?
- 3) Läßt ein protrahierter Verlauf, insbesondere bei Vorliegen einer guten Kollateralisation, auf eine geringere Ventrikelfunktionsstörung schließen?

Die Untersuchung wurde retrospektiv durchgeführt.

2.2. Patientenauswahl

In die Studie wurden Patienten aufgenommen, die sich aufgrund einer KHK oder eines Infarkts in den Jahren 1978 bis 1982 in der Medizinischen Klinik Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität München einer Herzkatheteruntersuchung mit Ventrikulographie und Koronarangiographie unterzogen hatten.

Folgende Aufnahmekriterien wurden gewählt:

- 1) Zeitpunkt des Herzkatheters 3 bis 14 Wochen nach Myokardinfarkt,
- 2) das Vorliegen eines 100%-igen Verschlußes einer Koronararterie oder eindeutige Zeichen eines transmuralen Infarkts im EKG.

Als Ausschlusskriterien galten folgende Punkte:

- 1) das Vorliegen eines Reinfarkts,
- 2) Mehrgefäßerkrankungen, d.h. 75%-ige oder höhergradige Stenosen in weiteren Koronararterien neben dem Infarktgefäß,
- 3) andere Herzerkrankungen, wie Kardiomyopathie, Myokarditis, angeborene Herzfehler etc.

In Bezug auf Alter und Geschlecht wurden keine Grenzen festgesetzt.

2.3. Das Elektrokardiogramm

Zur Diagnostik und Verlaufskontrolle des Herzinfarkts wurden EKG's mit den 12 Ableitungen nach Einthoven, Goldberger und Wilson angefertigt. Bei Patienten, die nach dem Schmerzereignis

sofort in die Medizinische Klinik Innenstadt eingeliefert worden waren, wurden zusätzlich folgende Punkte beachtet:

Zeitpunkt und Dauer der ST-Hebung,

Zeitpunkt des R-Verlustes,

Zeitpunkt des Auftretens pathologischer Q-Zacken nach Schmerzbeginn, bzw. nach Aufnahme.

Q-Wellen sind als pathologisch definiert, falls sie 0,04 s überschreiten und 1/4 der Ausschlagshöhe von R übertreffen.

Die Auswertung erfolgte blind, das heißt in Unkenntnis der Zugehörigkeit des jeweiligen Patienten zur Gruppe mit Kollateralen oder ohne Kollateralen.

2.4. Herzkatheterdiagnostik

Die Herzkatheteruntersuchung wurde nach der Technik von Judkins durchgeführt, mit Druckmessung in allen Kreislaufschritten, Messung der O₂-Sättigung und Berechnung des Herzminutenvolumens nach dem Fickschen Prinzip. Das Laevokardiogramm wurde biplan mit 50 Bildern/sec, und das Koronarangiogramm in mehreren Ebenen von LAO-45° bis RAO-30° sowie zusätzlich halbaxial mit 35 Bildern/sec aufgenommen.

Die Einteilung und Bewertung von Stenosen und Kollateralen erfolgte von zwei unabhängigen Untersuchern.

2.4.1. Bewertung von Stenosen

Der Stenosegrad einer Koronararterie wurde in der Projektion festgelegt, welche die größte Lumeneinschränkung zeigte. Folgende Einteilung wurde gewählt:

Unauffällig, falls keine erkennbaren Stenosen vorhanden waren.

Der Stenosegrad lokalisierter Stenosen wurde nach einer Einschränkung des Lumens um 25%, 50%, 75%, 90%, 99%, 100% eingeteilt.

War eine Koronararterie mehrfach stenosiert, so wurde die Stenose mit dem höchsten Obstruktionsgrad in die Untersuchung aufgenommen. Stenosen, die 75% überschritten, wurden als hämodynamisch wirksam betrachtet.

Weiter wurden die Stenosen nach ihrem Sitz eingeteilt als:

proximal, mittel oder distal für die left anterior descending artery (LAD) oder die right coronary artery (RKA),
proximal oder distal für die circumflex artery (CX).

Für die LAD ist definiert:

proximal: der Gefäßabschnitt zwischen Abgang und erstem Septalast,

mittel: der Gefäßabschnitt zwischen erstem Septalast und zweitem Diagonalast unter Einschluß des zweiten Diagonalastes,

distal: der Gefäßabschnitt nach dem zweiten Diagonalast.

Für die RKA ist definiert:

proximal: der Gefäßabschnitt zwischen Abgang und Rechtsventrikelast,

mittel: der Gefäßabschnitt zwischen Rechtsventrikelast bis zum Ramus marginalis arcuatus dexter unter Einschluß des Rechtsventrikelastes,

distal: der Gefäßabschnitt nach dem Ramus marginalis arcuatus dexter, unter Einschluß desselben.

Für die CX ist definiert:

proximal: der Gefäßabschnitt zwischen Abgang und Ramus marginalis obtusus, einschließlich desselben,

distal: der Gefäßabschnitt nach dem Ramus marginalis obtusus.

2.4.2. Bewertung von Kollateralen

Kollateralen kommen im menschlichen Herzen vorwiegend subendocardial und intramural vor. Das Koronarangiogramm zeigt jedoch nur epicardial gelegene Kollateralen, deren Durchmesser 100-200 μ überschreitet (23,43,48). Daher dienen als Kriterien für die Kollateralisierung nicht nur die Zahl der sichtbaren Kollateralen, sondern es wird auch berücksichtigt, in wie weit die verschlossene oder stenosierte Koronararterie bei Darstellung der jeweils anderen angefärbt wird, und in welcher Zeit dies geschieht.

Das Ausmaß der Kollateralisierung wurde bewertet als:

null - gering - ausgeprägt.

Es bedeuten:

null: keine sichtbaren Kollateralen, keine Darstellung des verschlossenen oder stenosierten Gefäßes von der jeweils anderen Koronararterie aus,

gering: nur wenige sichtbare Kollateralen, nur eine langsame und unvollständige Darstellung des verschlossenen oder stenosierten Gefäßes von der jeweils anderen Koronararterie aus,

ausgeprägt: viele sichtbare Kollateralen, eine rasche und vollständige Darstellung des verschlossenen oder stenosierten Gefäßes von der jeweils anderen Koronararterie aus.

2.4.3. Berechnung der Auswurffraktion

Die Darstellung des linken Ventrikels wurde biplan, simultan in den RAD- und LAO-Ebenen mit 40 ml Urografin durchgeführt.

In Unkenntnis des Koronarangiogramms des Patienten wurde die Auswurffraktion nach Planimetrie der endsystolischen und enddiastolischen Flächen in den RAD- und LAO-Ebenen berechnet.

Folgende Formeln wurden verwendet:

$$\text{Enddiastolisches Volumen (EDV)} = \frac{\text{RAD-Fläche}_{\text{diast.}} \cdot \text{LAO-Fläche}_{\text{diast.}}}{l_{\text{max. diast.}}}$$

$$\text{Ensystolisches Volumen (ESV)} = \frac{\text{RAD-Fläche}_{\text{esyt.}} \cdot \text{LAO-Fläche}_{\text{esyt.}}}{l_{\text{max. esyt.}}}$$

l_{max} = längstmögliche Achse in der LAO-Ebene

$$\text{Auswurffraktion (EF)} = \frac{\text{EDV} - \text{ESV}}{\text{EDV}}$$

Für die Berechnung der Auswurffraktion wurden Extrasystolen und postextrasystolische Herzschläge nicht verwendet.

Die EF dient als Indikator für Ventrikelfunktionsstörungen (7, 40).

2.5. Datenerfassung aus den Krankenakten

2.5.1. Daten aus dem Herzkatheterprotokoll

Ergänzend zu den oben genannten Fakten wurden dem Herzkatheterprotokoll noch folgende Daten entnommen:

- 1) Drücke: linksventrikulärer endsystolischer und enddiastolischer Druck, rechtsventrikulärer endsystolischer und enddiastolischer Druck,
- 2) Herzfrequenz,
- 3) Arteriovenöse Differenz der Sauerstoffspannung (AVDO₂),
- 4) Vorkommen von Aneurysma und Störungen der segmentalen Myokardkontraktilität,
- 5) Zeitspanne zwischen Infarktereignis und Durchführung der Herzkatheteruntersuchung.

2.5.2. Therapie zur Zeit der Herzkatheteruntersuchung

Dem Archiv wurden die Krankengeschichten der Patienten entnommen und eingesehen. Um verfälschende Wirkungen der laufenden Therapie auf die Ergebnisse zu erkennen, wurden therapeutische Daten und Verordnungen erfaßt, die einen Einfluß auf das Herzkreislaufsystem ausüben. Als Medikamente mit solchen Wirkungen wurden bewertet:

Diuretika, β -Blocker, Ca-Antagonisten, Nitrats, Digitalis, Antiarrhythmika.

Für die Erfassung aller Daten wurden spezielle Formulare entwickelt.

2.6. Statistik

Die vorliegende Arbeit ist eine retrospektiv angelegte Studie. Es konnten also keine randomisierten und zufallsverteilten Patientengruppen aufgestellt werden. Für die statistische Auswertung lagen daher keine Zufallsstichproben, sondern geschichtete Stichproben vor. Von einer geschichteten Stichprobe spricht man, wenn die Grundgesamtheit, das heißt alle Patienten, in Teilgruppen aufgegliedert wird, die sich durch ein oder mehrere Kriterien unterscheiden.

Stenosesitz, Stenosegrad, Kollateralisationsgrad.

Da die Patientengruppen nicht zufallsverteilt waren, mußte mit zusätzlichen Unterschieden gerechnet werden. Von folgenden Faktoren wurde ein möglicher Einfluß auf die Ergebnisse angenommen:

Alter, Zeitraum Infarkt-Herzkatheter, Blutdruck, enddiastolischer linksventrikulärer Druck, Herzfrequenz.

Um eventuelle Fehlerquellen auszuschneiden, wurden Unterschiede zwischen den Untergruppen auch bezüglich dieser Faktoren statistisch erfaßt.

Für die Auswertung wurde der Student-t-Test für unverbundene Stichproben gewählt.

Als Voraussetzung müssen normalverteilte, unabhängige, unverbundene Größen vorliegen.

Vor der Durchführung des T-Tests wurde ein F-Test ausgeführt. Er ermöglicht die Einteilung in unverbundene Stichproben gleicher Varianz oder ungleicher Varianz.

Als Signifikanzniveau wurde die 5%-Grenze gewählt. Sie bezieht sich, falls nicht anders gekennzeichnet, auf den zweiseitigen Test.

3. Ergebnisse

3.1. Koronarangiogramme

3.1.1. Stenosesitz und -grad

Von den Patienten, die in den Jahren 1978-1982 in der Medizinischen Klinik Innenstadt koronarangiographiert wurden, erfüllten 114 Patienten die Aufnahmekriterien für die Studie: Eingefäßerkrankung mit abgelaufenem Infarkt oder vollständigem Gefäßverschluß.

Die RKA war in 38 (33,3%), die LAD in 59 (53,8%) und die CX in 17 (14,9%) Fällen entweder verschlossen oder stenosiert. Für die unterschiedliche Lokalisation der Stenose in der jeweils betroffenen Koronararterie ergab sich die in Abb.1 und Tab.1 dargestellte Verteilung.

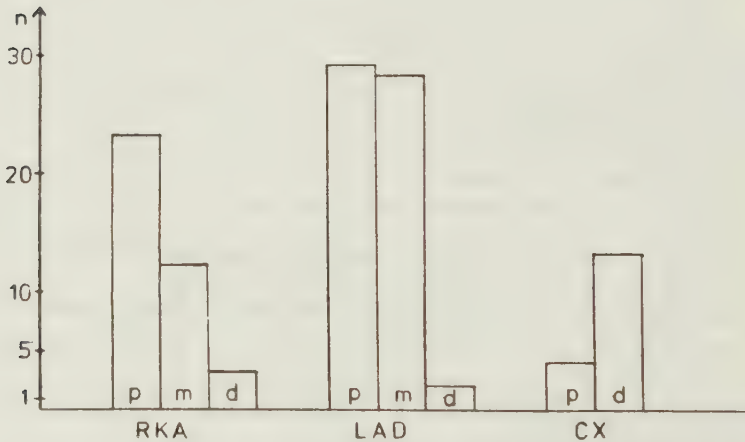


Abb.1: Lokalisation der Stenose in den betroffenen Koronararterien

n = Zahl der Patienten, p = proximal, m = mittel, d = distal

	RKA	LAD	CX
n	38	59	17
proximaler Abschnitt	23 (60,5%)	28 (47,6%)	4 (23,5%)
mittlerer Abschnitt	12 (31,6%)	29 (49,2%)	
distaler Abschnitt	3 (2,6%)	2 (3,4%)	13 (76,3%)

Tab.1: Lokalisation der Stenose in den betroffenen Koronararterien
n = Zahl der Patienten

Aus diesen Daten und der Graphik läßt sich eine eindeutige Bevorzugung der RKA und besonders der LAD für arteriosklerotische Veränderungen ablesen, die einen Infarkt oder Verschuß verursacht hatten. Die LAD war, jeweils gleich häufig, vor allem im mittleren und proximalen Drittel verschlossen bzw. stenosierte, während die RKA eindeutig stärker in ihrem proximalen Verlauf befallen war. In der CX dagegen fanden wir auffallenderweise in der distalen Hälfte drei mal so oft Stenosen oder Verschlüsse wie in der proximalen Hälfte.

Für die Einschätzung des Blutflusses durch Kollateralen sowie der Blutversorgung des Myokards spielt der Stenosegrad eine wichtige Rolle. Unterschreitet die Einengung des Gefäßes das Ausmaß von 90%, so sind angiographisch keine oder nur gering ausgeprägte Kollateralen nachweisbar. Daher ist eine Differenzierung des Patientenguts in Bezug auf diesen Aspekt nötig.

In 43 Fällen (37,7%) zeigte sich im Koronarangiogramm eine Wiedereröffnung des Infarktgefäßes. Davon hatten 32 (28,1%) eine 75-90%ige und 11 (9,7%) eine 99%ige Stenose. Bei 71 Patienten (62,2%) lag ein totaler Koronararterienverschuß vor.

Da bei 99%-igen Stenosen nur ein verlangsamter antegrader Fluß mit verzögerter und unvollständiger distaler Anfärbung des Gefäßes vorlag, wurden sie zusammen mit den Patienten gewertet, die einen Verschuß im Koronarangiogramm aufwiesen.

Den Grad der Stenosierung in den einzelnen Gefäßen zeigen Tabelle 2 und Abbildung 21

Stenosesitz		n	Stenosegrad	
			75-90%	99-100%
RKA	gesamt	38	7 (18,4%)	31 (81,6%)
	proximal	23	4 (17,4%)	19 (82,6%)
	mittel	12	3 (25,0%)	9 (75,0%)
	distal	3	0 (0,0%)	3 (100,0%)
LAD	gesamt	59	19 (32,2%)	40 (67,8%)
	proximal	28	6 (21,4%)	22 (78,6%)
	mittel	29	11 (37,9%)	18 (62,1%)
	distal	2	2 (100,0%)	0 (0,0%)
CX	gesamt	17	6 (35,3%)	11 (64,7%)
	proximal	4	2 (50,0%)	2 (50,0%)
	distal	13	4 (30,8%)	9 (69,2%)

Tab.2: Grad der Stenosierungen in den einzelnen Koronararterien
n = Zahl der Patienten

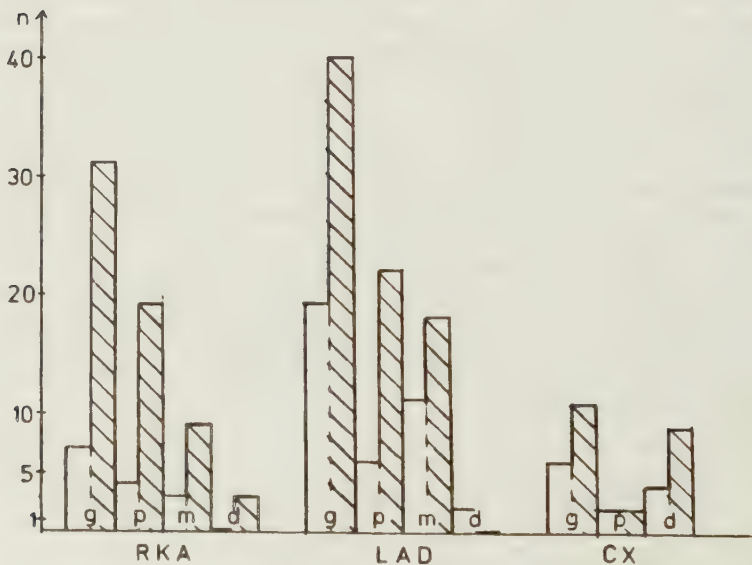


Abb.2: Grad der Stenosierung in den einzelnen Koronararterien
n = Zahl der Patienten, g = gesamt, p = proximal, m = mittel, d = distal, □ = Stenose 75-90%, ▨ = Stenose 99-100%

Nach durchschnittlich 8,2 Wochen waren über zwei Drittel der Infarktgefäße noch verschlossen oder höchstgradig stenosiert. Geht man von einem vollständigen Verschluß zumindest während einer gewissen Zeit des Infarktablaufs aus, so hat bei einem kleinen Teil der Patienten (28,1%) eine spontane Rekanalisation stärkeren Ausmaßes mit Stenosegraden unter 90% stattgefunden. Wir fanden diese Spontanrekanalisation bevorzugt in der CX und in der mittleren und distalen LAD. Proximale Läsionen der LAD waren meist vollständig verschlossen (99-100%-ige Stenose). Nach einem Infarkt in der RKA war nur bei sieben von 48 Patienten das Gefäß deutlich rekanalisiert.

3.1.2. Vorkommen und Verteilung von Kollateralen

3.1.2.1. Kollateralen und Stenosesitz

Bei 40 der 114 Patienten (35%) wurden keine angiographisch sichtbaren Kollateralen gefunden. Den Kollateralisationsgrad in Abhängigkeit vom Stenose- bzw. Occlusionssitz zeigt folgende Tabelle und Abbildung:

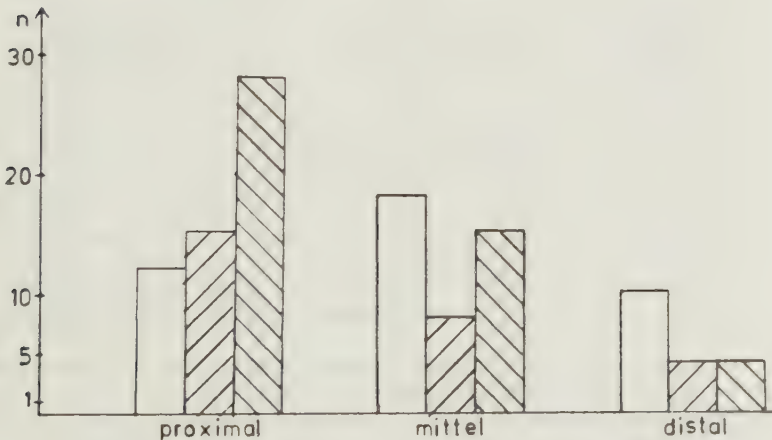


Abb.3: Kollateralisierungsgrad in Abhängigkeit vom Stenosesitz

- = keine Kollateralen
- ▨ = geringe Kollateralen
- ▩ = ausgeprägte Kollateralen

n = Zahl der Patienten

		Kollateralen		
Stenosesitz	n	null	gering	ausgeprägt
proximal	55	12 (21,8%)	15 (27,3%)	28 (50,9%)
mittel	41	18 (43,9%)	8 (19,5%)	15 (36,6%)
distal	18	10 (55,6%)	4 (22,2%)	4 (22,2%)
gesamt	114	40 (35,1%)	27 (23,7%)	47 (41,2%)

Tab.3: Kollateralisierungsgrad in Abhängigkeit vom Stenosesitz
n = Zahl der Patienten

Erwartungsgemäß war das Ausmaß der Kollateralisierung um so geringer, je weiter die Stenose bzw. der Verschuß in der Peripherie des koronaren Gefäßbaumes gelegen war. 51% der proximal gelegenen, 37% der mittel gelegenen und nur 22% der distal gelegenen Läsionen wurden durch ein ausgeprägtes Kollateralensystem überbrückt. Das heißt, eine proximale Stenose oder Verschuß bewirkt eine stärkere Induktion des Kollateralenwachstums als eine mittlere oder distale Stenose.

Eine Aufschlüsselung nach den einzelnen Koronararterien ergibt folgendes Bild (siehe Tabelle 4 und Abb.4):

		Kollateralen			
Stenosesitz	n	null	gering	ausgeprägt	
RKA	gesamt	38	7 (18%)	6 (16%)	25 (66%)
	proximal	23	3 (13%)	4 (17%)	16 (70%)
	mittel	12	3 (25%)	1 (8%)	8 (67%)
	distal	3	1 (33%)	1 (33%)	1 (33%)
LAD	gesamt	59	24 (41%)	16 (27%)	19 (32%)
	proximal	28	7 (25%)	9 (32%)	12 (43%)
	mittel	29	15 (52%)	7 (24%)	7 (24%)
	distal	2	2 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
CX	gesamt	17	9 (53%)	5 (29%)	3 (18%)
	proximal	4	2 (50%)	2 (50%)	0 (0%)
	distal	13	7 (54%)	3 (23%)	3 (23%)

Tab.4: Kollateralisierungsgrad in Abhängigkeit von der Lokalisation der Läsion in den einzelnen Gefäßen
n = Zahl der Patienten

Wir fanden für jedes Koronargefäß einen sehr unterschiedlichen Kollateralisierungsgrad. 25 Patienten (66%) mit Stenose oder Verschuß der RKA verfügten über ausgeprägte Kollateralen für das Infarktgefäß, und nur 7 Patienten (18%) zeigten keine Kollateralen. Bei Läsionen der LAD und besonders bei CX-Stenosen oder

Verschlüssen beobachteten wir häufig keine oder nur geringe Kollateralen. Für die LAD traf dies auf den mittleren und distalen Abschnitt zu, während Stenosen und Verschlüsse im proximalen Abschnitt noch in 43% der Fälle mit ausgeprägten Kollateralen verbunden waren. Bei einem Infarkt der CX waren jedoch nur in 18% der Fälle ausgeprägte Kollateralen und in 53% der Fälle keine Kollateralen zu sehen. Diese Zahlen lassen eine Bevorzugung der RKA bei starker Benachteiligung der CX für Kollateralenbildung erkennen. Das nachstehende Histogramm und Tabelle 4 verdeutlichen den Sachverhalt.



Abb.4: Kollateralisierungsgrad in Abhängigkeit von der Lokalisation der Läsion in den einzelnen Gefäßen

- = keine Kollateralen n = Zahl der Patienten
▨ = geringe Kollateralen
▩ = ausgeprägte Kollateralen

3.1.2.2. Kollateralen und Stenosegrad

Um Kollateralen offen zu halten, ist ein relativ hoher Druckgradient nötig. Da dieser Druckgradient geringer wird, wenn das Infarktgefäß rekanalisiert wird, ist bei Spontanrekanalisation eine Rückbildung der Kollateralen und so eine verminderte Kollateralisation zu erwarten.

Folgende Aufstellungen und Histogramme zeigen die Abhängigkeit des Kollateralisationsgrades vom Stenosegrad. Da der Stenosesitz einen Einfluß auf die Kollateralisierung besitzt (siehe

3.1.2.1.), wird zusätzlich die Lokalisation der Stenose bzw. des Verschlusses im proximalen, mittleren oder distalen Gefäßabschnitt berücksichtigt.

Stenosesitz	Stenosegrad	n	Kollateralen		
			null	gering	ausgeprägt
proximal	75-90%	12	8 (67%)	4 (33%)	0 (0%)
	99-100%	43	4 (9%)	11 (26%)	28 (65%)
mittel	75-90%	14	11 (79%)	3 (21%)	0 (0%)
	99-100%	27	7 (26%)	5 (18%)	15 (56%)
distal	75-90%	6	4 (67%)	2 (33%)	0 (0%)
	99-100%	12	6 (50%)	2 (17%)	4 (33%)
gesamt	75-90%	32	23 (72%)	9 (28%)	0 (0%)
	99-100%	82	17 (21%)	18 (22%)	47 (57%)

Tab.5: Kollateralisierungsgrad in Abhängigkeit vom Stenosegrad
n = Zahl der Patienten

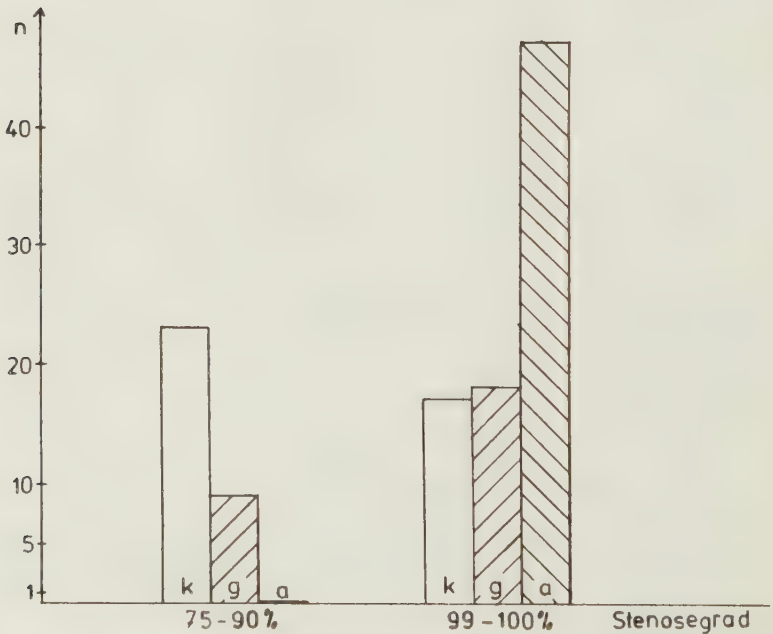


Abb.5: Kollateralen in Abhängigkeit vom Stenosegrad
n = Zahl der Patienten, k = keine Kollateralen, g = geringe Kollateralen, a = ausgeprägte Kollateralen.

Unabhängig von der Lokalisation der Stenose nahm das Ausmaß der Kollateralisierung mit sinkendem Stenosegrad stark ab. Lag der Stenosegrad unter 90%, so existierte in keinem Fall eine ausgeprägte Kollateralisierung, meistens waren im Koronarangiogramm keine Kollateralen zu sehen. Bei Stenosegraden über 99% lag in 65% der proximalen Läsionen und in 56% der mittleren Stenosen und Verschlüsse eine sehr gute Kollateralisierung des Infarktgefäßes vor.

Im distalen Gefäßabschnitt war diese Beziehung zwischen Stenosegrad und Ausprägung von Kollateralen nicht so deutlich zu sehen. Da der Kollateralisierungsgrad umso geringer war, je weiter distal die Läsion lag (siehe 3.1.2.1.), waren hier auch bei höchstgradigen Stenosen und Verschlüssen seltener ausgeprägte Kollateralen zu finden.

Abschließend kann festgestellt werden, daß ausgeprägte Kollateralen vor allem bei hochgradigen proximal gelegenen Stenosen auftraten. Sie fehlten umso häufiger, je weiter distal die Stenosen lagen und je niedriger der Stenosegrad war.

3.2. Ventrikulographie und Auswurffraktion

3.2.1. Auswurffraktion und Stenosesitz

Für die mittlere Auswurffraktion aller Patienten ergab sich ein Wert von 54,6%. Überraschenderweise zeigte sich keine Beziehung zwischen Lokalisation der Stenose bzw. des Verschlusses und der Auswurffraktion (siehe Tab. 6 und 7).

Stenosesitz	proximal	mittel	distal
n	55	41	18
EF	52,3 ± 13,1	57,0 ± 11,6	55,7 ± 6,4

Tab.6: Auswurffraktion in Abhängigkeit von der Lokalisation der Stenose bzw. des Verschlusses im proximalen, mittleren oder distalen Gefäßabschnitt

n = Zahl der Patienten, EF = Auswurffraktion in Prozent

Für die unterschiedliche Lokalisation der Stenose bzw. des Verschlusses im mittleren oder distalen Abschnitt der Gefäße ergaben sich mit 57,0% und 55,7% keine verschiedenen Werte für die Auswurffraktion. Nur die proximale Lage von Verschlüssen bzw. Stenosen war mit einer Verminderung der EF auf 52,3% verknüpft, die jedoch nicht signifikant war.

Auch eine Unterscheidung, ob sich der Infarkt in der RKA, LAD oder in der CX ereignet hatte, war nicht mit signifikanten Unterschieden in der Auswurffraktion verbunden (siehe Tab. 7).

Stenosesitz		proximal	mittel	distal	gesamt	
RKA	n	23	12	3	38	
	EF	53,1 ± 10,0	55,5 ± 13,6	61,3 ± 12,0	54,5 ± 11,4	n.s.
LAD	n	28	29	2	59	
	EF	51,2 ± 16,0	57,7 ± 10,9	54,5 ± 0,7	54,5 ± 13,7	n.s.
CX	n	4		13	17	
	EF	56,0 ± 3,4		54,6 ± 5,0	54,9 ± 4,6	n.s.

Tab.7: Auswurffraktion in Abhängigkeit von der Lokalisation der Stenose bzw. des Verschlusses in RKA, LAD oder CX

n = Zahl der Patienten, EF = Auswurffraktion in Prozent

Kollateralen zeigten sich bevorzugt, wenn der Verschluß bzw. die Stenose proximal gelegen war. Spontane Rekanalisationen fanden sich eher bei mittleren und distalen Läsionen, besonders in der LAD (siehe 3.1.2.1.).

Da Spontanrekanalisationen und das Ausmaß der Kollateralisierung sich möglicherweise stärker auf die Auswurffraktion auswirken, kann die ungleichmäßige Verteilung dieser beiden Parameter zu einer Überlagerung der Einflüsse von Stenosesitz, Reperfusion und Kollateralen auf die EF geführt haben, sodaß ein Zusammenhang zwischen Stenosesitz und EF verdeckt wird. Daher erfolgt eine weitere Differenzierung der EF nach Stenosegrad und Kollateralisierung in Tabelle 8:

Kollateralen	Stenosegrad	Stenosesitz			
		proximal	mittel	distal	
null	75-90%	58,5 ± 5,8	57,6 ± 11,3	54,8 ± 6,6	n.s.
	99-100%	43,5 ± 15,7	57,0 ± 13,5	57,3 ± 3,7	p<0,05
gering	75-90%	58,0 ± 16,3	51,0 ± 12,5	56,0 ± 0,0	n.s.
	99-100%	39,9 ± 13,3	50,8 ± 9,2	53,5 ± 6,4	p<0,05
ausgeprägt	75-90%	-	-	-	
	99-100%	55,9 ± 10,5	60,0 ± 11,8	55,2 ± 12,1	n.s.

Tab.8: Auswurffraktion in Abhängigkeit von der Lokalisation der Stenose bzw. des Verschlusses, unterschieden nach Kollateralisation und Stenosegrad, EF in Prozent

Nach Berücksichtigung des Einflusses von Kollateralen und Stenosegrad zeigte sich eine deutliche Abhängigkeit der Auswurffraktion von der Lokalisation des Verschlusses bzw. der Stenose. Bei hochgradigen proximalen Stenosen (99-100%) und Verschlüssen ergaben sich für die Auswurffraktion mit 43,5% ($p < 0,05$) im Vergleich zu mittleren und distalen Stenosen bzw. Verschlüssen signifikant geringere Werte, falls Kollateralen fehlten. Analog war die Auswurffraktion auch bei proximalen hochgradigen Stenosen bzw. Verschlüssen mit geringer Kollateralisation auf 39,9% ($p < 0,05$) signifikant erniedrigt. Zwischen einer mittleren oder distalen Lokalisation der Läsion lagen in Bezug auf die Auswurffraktion keine Unterschiede vor (siehe auch Abb. 6).

Existierten ausgeprägte Kollateralen oder war eine Spontanrekanalisation mit Stenosegraden zwischen 75 und 90% eingetreten, so war die Auswurffraktion auch bei proximalem Sitz der Stenose bzw. des Verschlusses nicht erniedrigt.

Abschließend kann festgestellt werden, daß eine proximale Stenose bzw. Verschuß eine signifikante Verringerung der Auswurffraktion zur Folge hatte, falls der Stenosegrad mehr als 99% betrug und ausgeprägte Kollateralen fehlten. Unterschiedliche Lokalisationen der Stenosen bzw. der Verschlüsse im mittleren oder distalen Gefäßabschnitt hatten nicht zu Veränderungen der Auswurffraktion geführt.

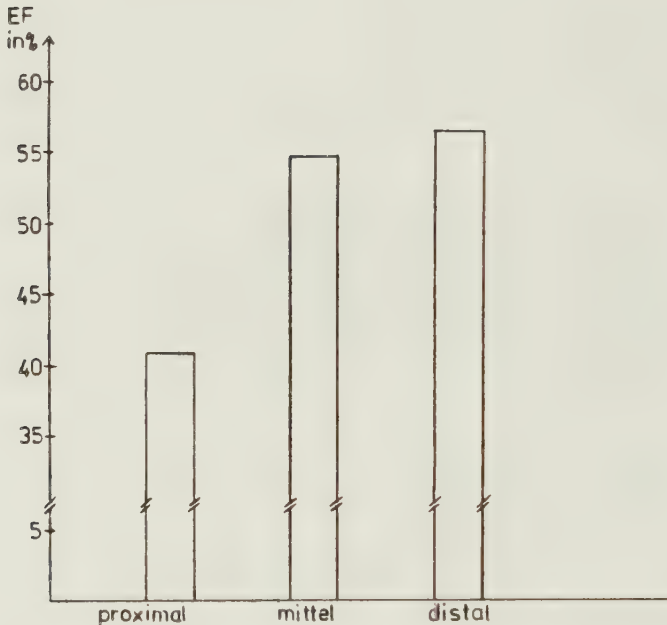


Abb.6: Auswurffrac tion in Abhängigkeit vom Stenosesitz bei 99-100%-igen Stenosen, keine oder nur geringe Kollateralen

3.2.2. Auswurffrac tion und Stenosegrad

Um den möglichen Einfluß einer Spontanrekanalisation auf die Ventrikelfunktionsstörungen nach Infarkt zu erkennen, wurde die Auswurffrac tion mit dem Stenosegrad des Infarktgefäßes verglichen.

Lag der Stenosegrad zwischen 75 und 90%, so wurde im Mittel eine Auswurffrac tion von $56,8\% \pm 9,7$ ($n = 32$) berechnet. Bei 99 bis 100%igen Stenosen ergab sich für die Auswurffrac tion ein Wert von $53,7\% \pm 12,6$ ($n = 82$). 99-100%ige Stenosen, das heißt ein Ausbleiben von spontanen Rekanalisationen größeren Ausmaßes, waren also nur mit einer gering, nicht signifikant erniedrigten EF verbunden.

Da die Lokalisation des Verschlusses bzw. der Stenose signifi-

kante Einflüsse auf die Ventrikelfunktion ausübt (siehe 3.2.1.), wird im folgenden nach der Lage der Läsion differenziert (siehe Tab. 9 und Abb. 7).

Stenosesitz		Stenosegrad		
		75-90%	99-100%	
proximal	n	12	43	n.s.
	EF	58,3 ± 9,7	50,7 ± 13,6	
mittel	n	14	27	n.s.
	EF	56,2 ± 11,4	57,5 ± 12,0	
distal	n	6	12	n.s.
	EF	55,2 ± 5,1	56,0 ± 7,2	

Tab.9: Auswurffrac tion in Abhängigkeit vom Stenosegrad, nach Lokalisation von Stenose bzw. Verschuß getrennt
n = Zahl der Patienten, EF = Auswurffrac tion in Prozent

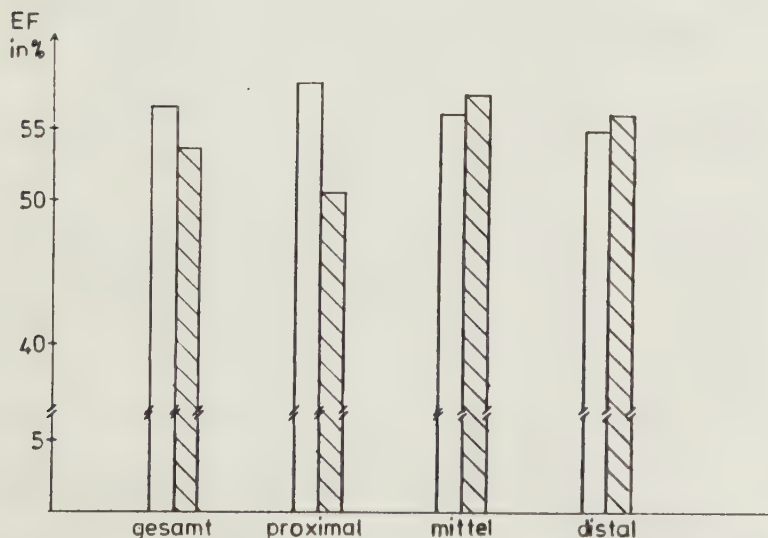


Abb.7: Auswurffrac tion in Abhängigkeit vom Stenosegrad, nach Stenosesitz getrennt

□ = 75-90% Stenose, ▨ = 99-100% Stenose, EF = Auswurffrac tion in Prozent

Nur im Falle einer proximal gelegenen Läsion hatte der Stenosegrad einen Einfluß auf die Auswurffraktion. Höchstgradige Stenosen und Verschlüsse führten zu einer Erniedrigung der Auswurffraktion auf 50,7%, während niedrigere Stenosegrade mit 58,3% eine höhere EF zur Folge hatten. Dieser Unterschied ist jedoch nicht signifikant ($p < 0,10$).

Da ein myokarderhaltender Blutfluß in ein infarziertes Gebiet nicht nur über rekanalisierte Gefäße, sondern auch über Kollateralen erfolgt, ist noch eine weitere Aufteilung der Gruppen nach der Ausprägung des Kollateralisationsgrades angebracht.

Es zeigte sich, daß die Auswurffraktion bei höchstgradigen Stenosen und Verschlüssen im Vergleich zu geringergradigen Stenosen erniedrigt war. Lag eine geringe Kollateralisation vor, so war der Unterschied signifikant (siehe Tab.10).

Kollateralen		Stenosegrad		
null		75-90%	99-100%	
	n	23	17	
	EF	$57,4 \pm 8,8$	$53,9 \pm 12,4$	n.s.
gering	n	9	18	
	EF	$55,2 \pm 12,2$	$44,4 \pm 12,7$	$p < 0,05$
ausgeprägt	n		47	
	EF		$57,2 \pm 11,0$	

Tab.10: Auswurffraktion in Abhängigkeit vom Stenosegrad bei verschiedener Kollateralisation

n = Zahl der Patienten, EF = Auswurffraktion in Prozent

Kombiniert man Tabelle 9 und 10, wird also die Lokalisation der Stenose bzw. des Verschlusses und der Kollateralisationsgrad zusammen berücksichtigt, so wird deutlich, daß der Stenosegrad einen signifikanten Einfluß auf die Auswurffraktion ausübt (siehe Tab.11 und Abb.8).

Die Gruppen mit mittlerem bzw. distalem Stenosesitz wurden zusammengefaßt, da

- 1) keine größeren Unterschiede zwischen diesen beiden Gruppen zu erwarten sind (siehe 3.2.1.),
- 2) so für eine sinnvolle statistische Auswertung eine ausreichend hohe Fallzahl in den einzelnen Untergruppen erzielt werden konnte.

Nachstehende Tabellen und das Histogramm differenzieren nach dem Sitz der Stenose.

Stenosesitz	Kollateralen	Stenosegrad			
			75-90%	99-100%	
proximal	null	n	8	4	p < 0,05
		EF	58,5 ± 5,8	43,5 ± 15,7	
	gering	n	4	11	p < 0,05
		EF	58,0 ± 16,3	39,9 ± 13,3	
	ausgeprägt	n		28	
		EF		55,9 ± 10,5	
mittel und distal	null	n	15	13	n.s.
		EF	56,9 ± 10,1	57,2 ± 9,8	
	gering	n	5	7	n.s.
		EF	53,0 ± 9,3	51,6 ± 8,1	
	ausgeprägt	n		19	
		EF		59,0 ± 5,7	

Tab.11: Auswurffrac tion in Abhängigkeit vom Stenosegrad, unterschieden nach Kollateralisation und Stenosesitz
n = Zahl der Patienten, EF = Auswurffrac tion in Prozent

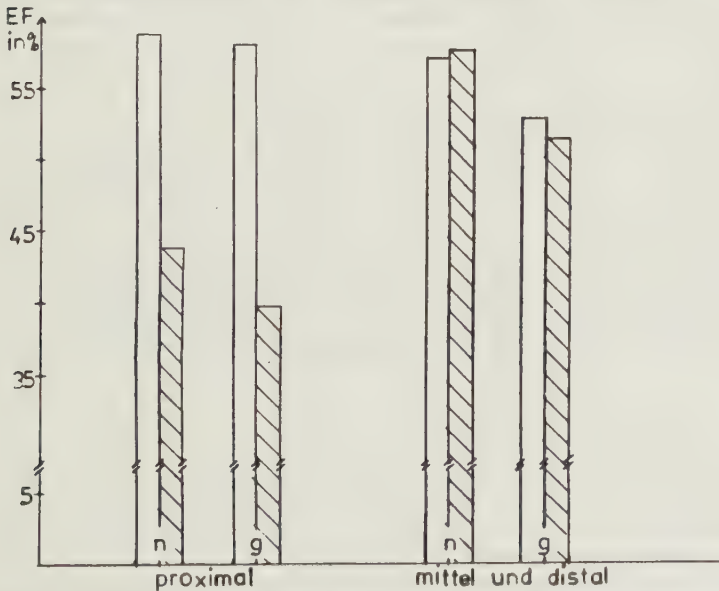


Abb.8: Auswurffrac tion in Abhängigkeit vom Stenosegrad getrennt nach Kollateralisation und Stenosesitz

n = keine Koll., g = geringe Koll., EF = Auswurffrac tion in %

□ = 75-90% Stenose, ▨ = 99-100% Stenose,

Lag eine proximale 99-100%ige Stenose oder ein proximaler Verschuß vor, so war die Auswurffraktion gegenüber 75-90%igen Stenosen signifikant von 58,5% auf 43,5% bei fehlenden Kollateralen bzw. von 58,0% auf 39,9% bei geringer Kollateralisation erniedrigt.

Geringgradigere Stenosen unter 90%, das heißt eine spontane Rekanalisation größeren Ausmaßes, bedeuteten dagegen eine gute Auswurffraktion mit 58,5% (keine Kollateralen) oder 58,0% (geringe Kollateralen). Bei mittleren oder distalen Läsionen ergaben sich für unterschiedliche Stenosegrade keine verschiedenen Werte für die Auswurffraktion. In der Untergruppe mit ausgeprägten Kollateralen hatten sich im Koronarangiogramm keine 75-90%igen, sondern nur höhergradige Stenosen und Verschlüsse gezeigt (siehe 3.1.2.2.), so daß in dieser Gruppe der Einfluß des Stenosegrades auf die Auswurffraktion nicht gezeigt werden konnte.

Abschließend kann festgestellt werden, daß Spontanrekanalisationen mit Stenosegraden unter 90% im Vergleich zu höchstgradigen Stenosen und Verschlüssen mit einer signifikant höheren Auswurffraktion einhergingen. Dies war nur bei proximal lokalisierten Läsionen der Fall gewesen.

3.2.3. Auswurffraktion und Kollateralen

Den Einfluß von Kollateralen auf die Ventrikelfunktionsstörungen nach Infarkt zeigt nachstehende Tabelle. Als Indikator dient die Auswurffraktion.

Kollateralen	null	gering	ausgeprägt
n	40	27	47
EF	56,0 ± 10,5	48,0 ± 13,4	57,2 ± 11,0

p<0,005

Tab.12: Auswurffraktion in Abhängigkeit der Kollateralisation
n = Zahl der Patienten, EF = Auswurffraktion in Prozent

Nach Infarkt bedeutet ein geringer Kollateralisationsgrad im Vergleich zu einer ausgeprägten Kollateralisation eine starke Verminderung der EF auf 48,0% ($p < 0,005$). Überraschenderweise war die EF im Vergleich zu der Gruppe mit ausgeprägten Kollateralen kaum eingeschränkt, falls keine Kollateralen im Angiogramm zu erkennen waren. Möglicherweise befinden sich in der Gruppe ohne Kollateralen sehr viele Patienten mit spontaner Rekanalisation. Bei Vorliegen eines niederen Stenosegrades existieren einerseits oft keine Kollateralen, andererseits liegt hier eine

höhere EF vor (siehe 3.1.2.2 und 3.2.2).

Dieser Aspekt soll durch folgende Tabelle ausgeschlossen werden.

Stenosegrad	Kollateralen			
		null	gering	ausgeprägt
99-100%	n	17	18	47
	EF	53,9 ± 12,4	44,4 ± 12,7	57,2 ± 11,0
75-90%	n	39	9	
	EF	57,4 ± 8,8	55,2 ± 12,2	

p < 0,001

n.s.

Tab.13: Auswurffrac tion in Abhängigkeit von der Kollateralisa-
tion, nach Stenosegrad getrennt

n = Zahl der Patienten, EF = Auswurffrac tion

75-90%-ige Stenosen waren mit einer guten Auswurffrac tion ver-
bunden (siehe 3.2.2.). Hier war das Fehlen von Kollateralen oder
das Vorliegen einer nur geringen Kollateralisation nicht mit er-
niedrigten Werten für die Auswurffrac tion verknüpft.

In der Untergruppe mit 99-100%igen Stenosen zeigte sich noch
deutlicher als in Tabelle 12, daß ein geringer Kollateralisie-
rungsgrad im Vergleich zu ausgeprägten Kollateralen eine signi-
fikante Erniedrigung der Auswurffrac tion bedeutet: EF = 44,4%
gegenüber 57,2% (p < 0,001). Doch auch in dieser Untergruppe
wurden für Patienten ohne Kollateralen im Koronarangiogramm mit
53,9% keine signifikant erniedrigten Werte für die Auswurffrac-
tion berechnet.

Eine weitere Ursache für dieses überraschende Resultat könnte
in einem gehäuften Vorkommen von mittleren und distalen Stenosen
in dieser Untergruppe liegen. Distale und mittlere Stenosen be-
deuten eine gute Auswurffrac tion (siehe 3.2.1.). Daher erfolgt
eine weitere Unterscheidung nach der Lokalisation der Stenose
bzw. des Verschlusses (siehe Tab.14).

Stenose- sitz	Stenose- grad	Kollateralen				
		EF	null	gering	ausgeprägt	
mittel und distal	99-100%	n	13	7	19	n.s.
		EF	57,2 ± 9,8	51,6 ± 8,1	59,0 ± 11,7	
	75-90%	n	15	5	0	n.s.
		EF	56,9 ± 10,1	53,0 ± 9,3		
proximal	99-100%	n	4	11	28	p: 0,001
		EF	43,5 ± 15,7	39,9 ± 13,3	55,9 ± 10,5	
	75-90%	n	8	4	0	n.s.
		EF	58,5 ± 5,8	58,0 ± 16,3		

Tab.14: Auswurffrac tion in Abhängigkeit von der Kollateralisa-
tion, getrennt nach Stenosegrad und Stenosesitz

n = Zahl der Patienten, EF = Auswurffrac tion in Prozent

Auch hier wurden die Untergruppen mit distalem und mittlerem Stenosesitz zusammengefaßt, da keine größeren Unterschiede zwischen diesen beiden Gruppen zu erwarten sind, und so eine höhere Fallzahl für die statistische Auswertung erzielt wurde.

Die Tabelle zeigt, daß bei mittleren und distalen Läsionen keine signifikanten Unterschiede der EF bezüglich des verschiedenen Kollateralisationsgrades zu finden waren, selbst wenn höchstgra-
dige Stenosen und Verschlüsse vorlagen. Auch in der Gruppe mit geringen Kollateralen liegen die Werte der EF jetzt nur relativ wenig unter den Werten der anderen Gruppen.

Ein anderes Bild ergibt sich bei proximalen Stenosen und Ver-
schlüssen (siehe Abb.9).

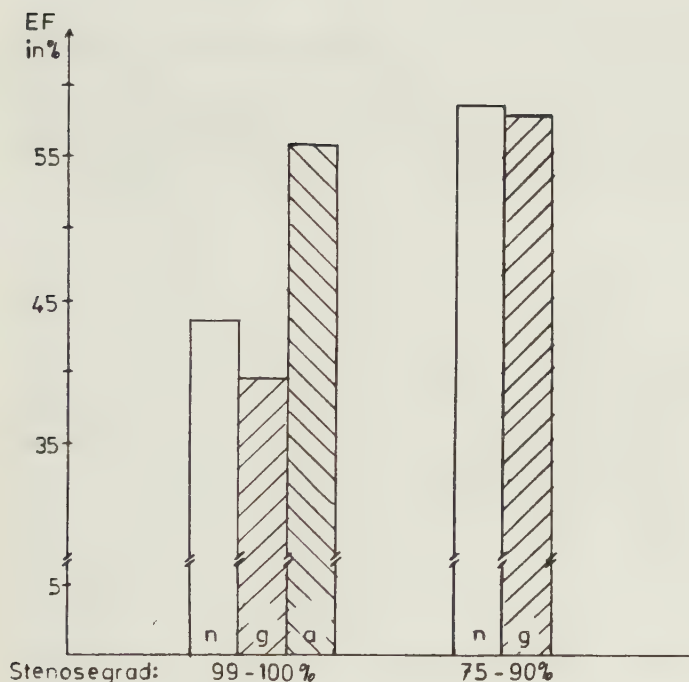


Abb.9: Auswurf fraktion in Abhängigkeit von der Kollateralisation, getrennt nach Stenosegrad, Stenosesitz proximal
n = keine Koll., g = geringe Koll., a = ausgeprägte Koll., EF = Auswurf fraktion in Prozent, n = Zahl der Pat.

Im Falle proximaler 75-90%iger Stenosen bestand keine Beziehung zwischen Kollateralisationsgrad und der Auswurf fraktion, für die hier sehr gute Werte (58,5% und 58,0%) berechnet werden konnten. Diese Werte sind trotz fehlender oder nur geringer Kollateralisation höher als bei höchstgradigen Stenosen und Verschlüssen mit ausgeprägter Kollateralisation.

Für proximale 99-100%ige Stenosen und Verschlüsse war die Existenz von ausgeprägten Kollateralen mit einer guten EF von 55,9% verbunden, während in den Untergruppen mit geringen oder keinen Kollateralen die Auswurf fraktion mit 39,9% und 43,5% stark erniedrigt war. Dieser Unterschied ist sowohl für die Untergruppe mit geringen Kollateralen, trotz der geringen Fallzahl (n = 4),

signifikant ($p < 0,001$) als auch für die Untergruppe ohne Kollateralen ($p < 0,05$).

Eine Unterscheidung zwischen keiner oder geringer Kollateralisation ist offensichtlich nicht sinnvoll, da zwischen beiden Gruppen keine unterschiedliche EF besteht. Das heißt, im Falle eines Infarkts ist nur der Blutfluß durch gut ausgeprägte Kollateralen ausreichend, um einen größeren Teil des betroffenen Myokards vor Nekrosen zu schützen und so die Ventrikelfunktionsstörung einzugrenzen.

3.3. Kollateralen und Infarkt

Von 114 Patienten zeigten 82 eine 99-100%-ige Stenose oder einen Verschuß im Koronarangiogramm. Bei 11 der 82 Patienten konnte weder durch EKG-Schreibungen noch durch Enzymbestimmungen ein transmuraler Infarkt nachgewiesen werden. Die Verschußlokalisation ist bei diesen Patienten wie folgt verteilt:

proximale LAD: 3	mittlere LAD: 3
proximale RKA: 2	mittlere RKA: 1

Ein Patient hatte eine 99%ige distale Stenose der CX, ein anderer eine 99%ige proximale Stenose der RKA.

10 Patienten verfügten über ausgeprägte Kollateralen, nur bei dem Patienten mit der distalen Stenose der CX waren keine Kollateralen im Koronarangiogramm zu finden. 47 der 82 Patienten hatten ausgeprägte Kollateralen. Also hatte sich in 10 von 47 Fällen mit ausgeprägten Kollateralen trotz Verschuß bzw. 99%iger Stenose kein ($n = 5$) oder kein eindeutiger transmuraler ($n = 5$) Infarkt ereignet. Das heißt, ausgeprägte Kollateralen konnten bei über 20% der Patienten mit sehr guter Kollateralisation einen transmuralen Infarkt verhindern, wenn man davon ausgeht, daß ein proximaler oder mittlerer Koronararterienverschuß einen transmuralen Myokardinfarkt zur Folge hat.

3.4. Hämodynamische Herzgrößen mit Wirkung auf den Blutfluß durch Kollateralen und Stenosen

Die Stärke des Blutflusses durch Kollateralen und Stenosen kann anhand eines Koronarangiogramms nur relativ grob geschätzt werden. Zudem verläuft die Mehrzahl der Kollateralen im menschlichen Herzen angiographisch nicht sichtbar intramural und subendocardial. Zur Beurteilung der Ergebnisse ist daher die Kenntnis folgender Parameter mit Wirkung auf den Blutfluß durch Kollateralen und Stenosen wichtig:

- 1) Enddiastolischer linksventrikulärer Druck (EDP),
- 2) Systolischer linksventrikulärer Druck (LSP),
- 3) Herzfrequenz.

Die Vergleichbarkeit der Untergruppen in Bezug auf diese drei Parameter wird in Tabelle 15 untersucht.

Stenose-sitz	Stenosegrad	Kollateralen			
			null	gering	ausgeprägt
proximal	75-90%	n	8	4	0
		EF	58,5 ± 5,8	58,0 ± 16,3	
		EDP	13,0 ± 3,8	13,5 ± 4,4	
		LSP	132,8 ± 23,3	131,3 ± 25,9	
		HF	65,6 ± 14,9	66,8 ± 9,8	
	99-100%	n	4	11	28
		EF	43,5 ± 15,7	39,9 ± 13,3	55,9 ± 10,5
		EDP	18,5 ± 4,8	14,5 ± 4,7	14,6 ± 5,6
		LSP	124,5 ± 11,1	119,5 ± 24,4	132,7 ± 20,8
		HF	62,7 ± 19,4	65,8 ± 8,8	67,2 ± 12,1
mittel und distal	75-90%	n	15	5	0
		EF	56,9 ± 10,1	53,0 ± 9,3	
		EDP	12,7 ± 4,9	13,0 ± 3,7	
		LSP	124,2 ± 12,9	133,0 ± 18,9	
		HF	66,4 ± 11,1	65,0 ± 9,6	
	99-100%	n	13	7	19
		EF	57,2 ± 9,8	51,6 ± 8,1	59,0 ± 11,7
		EDP	14,9 ± 9,1	12,4 ± 3,9	13,8 ± 6,1
		LSP	125,5 ± 15,6	127,4 ± 18,4	129,6 ± 17,4
		HF	62,1 ± 11,1	68,6 ± 9,2	60,5 ± 8,3

Tab.15: Vergleichbarkeit der Untergruppen in Bezug auf enddiastolischen linksventrikulären Druck, systolischen linksventrikulären Druck und Herzfrequenz

n = Zahl der Patienten, EF = Auswurffrac-tion in Prozent, EDP = enddiastolischer linksventrikulärer Druck in mm Hg, LSP = linksventrikulärer systolischer Druck in mm Hg, HF = Herzfrequenz

3.4.1. Enddiastolischer Linksventrikulärer Druck (EDP)

In der Untergruppe mit 99-100%iger proximaler Stenose bzw. Verschluß ohne Kollateralen wurde mit 18,5 mm Hg ein höherer enddiastolischer linksventrikulärer Druck gemessen als in den Vergleichsgruppen. Diese Differenz ist nicht signifikant ($p < 0,10$).

Auch zwischen den übrigen Untergruppen bestanden keine statistisch signifikanten Unterschiede.

3.4.2. Linksventrikulärer systolischer Druck (LSP)

In der Untergruppe mit 99-100%iger proximaler Stenose bzw. Verschluß und geringen Kollateralen wurde mit 119,5 mm Hg ein niedrigerer linksventrikulärer systolischer Druck gemessen als in der Vergleichsgruppe mit 99-100%iger proximaler Stenose bzw. Verschluß und ausgeprägten Kollateralen mit 132,7 mm Hg und in der Vergleichsgruppe mit 75-90%iger Stenose und geringen Kollateralen mit 131,3 mm Hg. Diese Differenzen sind nicht signifikant.

Zwischen den übrigen Untergruppen existierten ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede.

3.4.3. Herzfrequenz (HF)

Betrachtet man den Einfluß der Herzfrequenz auf die cardiale Funktion, so finden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen.

3.5. Statistische Vergleichbarkeit der Untergruppen

Unterschiede folgender Faktoren könnten die Ergebnisse beeinträchtigen:

- 1) Altersverteilung,
- 2) Zeitraum zwischen Infarktereignis und Herzkatheteruntersuchung.

Die Vergleichbarkeit der Untergruppen in Bezug auf diese beiden Parameter wird in Tabelle 16 untersucht.

Stenose-sitz	Steno-segrad	Kollateralen			
			null	gering	ausgeprägt
proximal	75-90%	n	8	4	0
		Alter	47,8 ± 5,3	49,2 ± 7,8	
		t	7,6 ± 2,9	8,0 ± 1,8	
	99-100%	n	4	11	28
		Alter	52,0 ± 3,6	44,9 ± 9,8	52,7 ± 8,8
		t	6,0 ± 3,2	8,7 ± 3,9	7,9 ± 3,8
mittel und distal	75-90%	n	15	5	0
		Alter	50,6 ± 7,4	44,5 ± 5,9	
		t	8,9 ± 3,4	9,3 ± 1,3	
	99-100%	n	13	7	19
		Alter	50,9 ± 7,8	52,0 ± 7,8	49,3 ± 8,7
		t	7,2 ± 3,3	8,1 ± 2,7	8,6 ± 3,1

Tab.16: Vergleichbarkeit der Untergruppen in Bezug auf Alter und Zeitraum zwischen Infarktereignis und Herzkatheteruntersuchung
n = Zahl der Pat., Alter = Alter der Pat. in Jahren, t = Zeit zwischen Infarkt und Herzkatheteruntersuchung in Wochen

3.5.1. Alter der Patienten

Zwischen den Untergruppen lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.

In den Gruppen mit 99-100%iger proximaler und 75-90%iger mittlerer bzw. distaler Stenose und geringen Kollateralen waren mit einem Durchschnittsalter von 44,9 bzw. 44,5 Jahren jüngere Patienten vertreten. In den übrigen Untergruppen mit geringer oder fehlender Kollateralisation bestand keine Tendenz zu einem niedrigeren Lebensalter.

3.5.2. Zeitraum zwischen Infarkt und Herzkatheter

Die Herzkatheteruntersuchung wurde durchschnittlich acht Wochen nach Myokardinfarkt durchgeführt. Zwischen den einzelnen Untergruppen bestanden keine statistisch signifikanten Unterschiede für diesen Zeitraum.

Lediglich in der Gruppe mit 99-100%iger proximaler Stenose bzw. Verschuß ohne Kollateralen ergab sich mit sechs Wochen eine um ca. zwei Wochen kürzere Zeit als in den Vergleichsgruppen.

3.5.3. Therapie zum Zeitpunkt des Herzkatheters

Die Patienten standen zum Zeitpunkt der Herzkatheteruntersuchung unter folgender herzkreislaufwirksamer Therapie: Nitrate (n = 73), β -Blocker (n = 60), Digitalis (n = 23), Diuretika (n = 12), Ca-Antagonisten (n = 10) und Antiarrhythmika (n = 9). Dreizehn Patienten wurden nicht medikamentös behandelt.

Die Verordnungshäufigkeit der einzelnen Medikamente in den Untergruppen gibt Tabelle 17 wieder.

Bei der statistischen Berechnung der Verordnungshäufigkeit der Medikamente wurden Vierfeldertafeln verwendet. Aufgrund der zum Teil geringen Fallzahlen wurde nicht der χ^2 -Test, sondern der exakte Fischartest angewendet.

Stenosesitz	Stenosegrad	Kollateralen			
			null	gering	ausgepr.
proximal	75-90%	n	8	4	0
		Nitrate	5	2	
		β -Blocker	4	1	
		Digitalis	0	1	
		Diuretika	0	0	
		Antiarrhythm.	1	0	
		Ca-Antagon.	0	0	
	99-100%	n	4	11	28
		Nitrate	2	6	19
		β -Blocker	3	6	14
		Digitalis	1	5	8
		Diuretika	0	1	1
		Antiarrhythm.	1	2	1
		Ca-Antagon.	0	1	2
mittel und distal	75-90%	n	15	5	0
		Nitrate	8	4	
		β -Blocker	7	2	
		Digitalis	2	0	
		Diuretika	2	0	
		Antiarrhythm.	2	0	
		Ca-Antagon.	5	1	
	99-100%	n	13	7	19
		Nitrate	13*	4	10
		β -Blocker	8	2	13
		Digitalis	3	1	2
		Diuretika	4	1	3
		Antiarrhythm.	0	0	2
		Ca-Antagon.	1	0	0

Tab.17: Verordnungshäufigkeit der Medikamente

n = Zahl der Patienten, * : $p < 0,05$

Für die Untergruppe mit mittleren oder distalen 99-100%igen Stenosen bzw. Verschlüssen bestand eine signifikant höhere ($p < 0,05$) Verschreibungshäufigkeit für Nitrate als in den Vergleichsgruppen. Es hatten alle Patienten Nitrate erhalten. Zwischen den übrigen Untergruppen existierten keine signifikanten Unterschiede.

3.6. Infarktverlauf und Ausmaß der Kollateralisation

Im folgenden soll untersucht werden, ob das Vorliegen gut ausgeprägter Kollateralen zu einer Verzögerung im Ablauf eines Infarktgeschehens führt und ob diese Verzögerung auf eine geringere Ventrikelfunktionsstörung schließen läßt.

Zu diesem Zweck wurden den Krankengeschichten folgende Fakten entnommen:

- 1) Dauer der Prodromie,
- 2) Zeitraum zwischen Schmerzereignis und Eintreffen des Notarztes bzw. Klinikaufnahme,
- 3) Zeitraum zwischen Schmerzereignis bzw. Klinikaufnahme und Auftreten von pathologischen Q-Zacken, R-Verlust und ST-Hebung,
- 4) Dauer der ST-Hebung,
- 5) maximale CPK,
- 6) Rhythmusstörungen,
- 7) Therapie.

Um eine möglichst vollständige Datenerhebung durchführen zu können, wurden nur die Unterlagen der Patienten ausgewertet, die direkt in der Medizinischen Klinik Innenstadt aufgenommen worden waren. Trotzdem war eine exakte retrospektive Auswertung nicht möglich.

Der Zeitraum zwischen Schmerzereignis und Eintreffen des Notarztes bzw. Klinikaufnahme konnte oft nur geschätzt oder gar nicht ermittelt werden. Entsprechend ungenau sind daher auch die Angaben über Zeitraum zwischen Schmerzereignis und dem Auftreten der EKG-Veränderungen. EKG's und Enzymbestimmungen wurden zu unterschiedlichen Zeiten und in sehr großen, unregelmäßigen Abständen durchgeführt oder fehlten zum Teil. So war es unmöglich, den exakten Zeitpunkt einer Änderung zu erfassen.

Aufgrund dieser mannigfaltigen Schwierigkeiten bei der Datenerhebung und der Vielzahl der Fehlerquellen war es offensichtlich, daß nur starke Abweichungen der einzelnen Infarktverläufe zu erkennen sein würden. Deshalb wurde nach Auswertung von 13 Krankengeschichten ein Zwischenresultat ermittelt. Auf eine Bearbeitung weiterer Krankenblätter wurde verzichtet.

Von den 13 Patienten hatten sechs einen Verschuß oder eine Stenose der RKA, sieben hatten einen Verschuß oder eine Stenose der LKA.

Aufgrund der Ungenauigkeit der Daten sowie der geringen Fallzahl wurde auf eine statistische Berechnung der Ergebnisse verzichtet.

3.6.1. Dauer der Prodromie und Kollateralisation

Stabile und instabile AP sind Zeichen der cardialen Ischämie. Ihr Auftreten signalisiert daher das Vorliegen einer oder mehrerer hämodynamisch wirksamer Stenosen. Die Einschränkung der Blutversorgung des Myokards kann eine Kollateralenbildung induzieren.

Die Entwicklung von Kollateralen benötigt einen Zeitraum von mehreren Wochen. Die Dauer der Prodromie kann als Indikator benutzt werden, um abzuschätzen, ob vor Eintreten des Infarkts genügend Zeit für die Bildung von Kollateralen vorhanden war. Das heißt, bei Vorliegen einer guten Kollateralisation mußte eine lange AP-Dauer zu erheben sein (5,59,65).

Für diesen Zusammenhang zwischen Dauer der Prodromie und der Kollateralisation sprechen die Daten der nachstehenden Tabelle.

Kollateralen	n	Prodromie
null	3	3 Wo, Wo, ?
gering	5	3 Mon, 3 Mon, d, keine, ?
ausgeprägt	5	6 Mon, 6 Mon, 1Wo, ?, ?

Tab.18: Dauer der Prodromie und Abhängigkeit von der Kollateralisation

d = Tage, Wo = Wochen, Mon = Monate, ? = keine Angabe möglich,
n = Zahl der Patienten

3.6.2. Verlauf des Infarkts

Zur Abschätzung des zeitlichen Verlaufs eines Myokardinfarkts eignen sich EKG-Veränderungen am besten (49). Das Zeitintervall zwischen Schmerzereignis und Auftreten von ST-Hebung, R-Verlust und pathologischen Q-Zacken, sowie die Dauer der ST-Hebung erlauben eine Aussage über die Geschwindigkeit, mit der sich ein Infarkt entwickelt.

Das Zeitintervall zwischen Schmerzereignis und EKG-Veränderungen setzt sich aus der Zeit zwischen Schmerzereignis und Aufnahme und der Zeit zwischen Aufnahme und dem Auftreten der einzelnen EKG-Veränderungen zusammen.

Nachfolgende Tabellen geben eine Übersicht über die verschiedenen Zeiten in Abhängigkeit vom Kollateralisationsgrad (Tab. 19, 20, 21 und 22).

Kollateralalen	n	Zeit
null	3	24h, 24h, 3d
gering	5	1h, 7h, 12h, ?, ?
ausgeprägt	5	1,5h, 7,5h, 14h, ?, ?

Tab.19: Zeit zwischen Schmerzereignis und Aufnahme, nach Kollateralisationsgrad getrennt

n = Zahl der Patienten, h = Stunden, d = Tage, ? = keine Angabe möglich

		Zeit bis zum Auftreten von		
Kollateralalen	n	Q-Zacken	R-Verlust	ST-Hebung
null	3	?, ?, ?	?, ?, ?	A, 4d, ?
gering	5	?, 1h, 3h, 6h, 9h,	?, 1h, 3h, 6h, 9h,	?, A, A, A, A,
ausgeprägt	5	?, 14h, 22h, 24h, k	?, A, 10h, 14h, k	?, ?, A, A, k

Tab.20: Zeit zwischen Aufnahme und Auftreten von EKG-Veränderungen, in Abhängigkeit vom Kollateralisationsgrad

n = Zahl der Patienten, h = Stunden, d = Tage, A = Aufnahme, k = kein Infarkt, ? = keine Angabe möglich

Kombiniert man die Tabellen 19 und 20, so ergibt sich das Zeitintervall zwischen Schmerzbeginn und dem Auftreten der EKG-Veränderungen (siehe Tab.21). Die Zeit zwischen Schmerz und Beginn der ST-Hebung konnte nicht ermittelt werden, da die ST-Hebung bis auf einen Fall bereits bei Aufnahme eingetreten war.

		Zeit bis zum Auftreten von			
		Q-Zacken		R-Verlust	
Kollateralalen	n		μ		μ
null	3	?, ?, ?	?	?, ?, ?	?
gering	5	?, ?, 2h, 10h, 18h	10h	?, ?, 2h, 10h, 18h	10h
ausgeprägt	5	?, k, 21,5h, 25,5h, 36h	27,7h	?, k, 7,5h, 15,5h, 24h	15,7h

Tab.21: Zeit zwischen Schmerzereignis und dem Auftreten von EKG-Veränderungen, in Abhängigkeit vom Kollateralisationsgrad

n = Zahl der Patienten, μ = Mittelwert, h = Stunden, k = kein Infarkt, ? = keine Angabe möglich

Kollateralalen	n	Zeit
null	3	?, ?, ?
gering	5	?, ?, ?, 8h, 4d
ausgeprägt	5	k, 17d, 21d, ?, ?

Tab.22: Dauer der ST-Hebung in Abhängigkeit vom Kollateralisationsgrad

n = Zahl der Patienten, k = kein Infarkt, h = Stunden, d = Tage, ? = keine Angabe möglich

über die Dauer der ST-Hebung läßt sich aufgrund der Unvollständigkeit der Daten keine Aussage treffen.

Bei der Aufnahme war bis auf einen Fall die ST-Hebung bereits eingetreten. Die Zeitintervalle zwischen Schmerzbeginn und Aufnahme waren jedoch sehr unterschiedlich. Deshalb läßt sich keine gesicherte Aussage treffen, ob ein verschiedener Kollateralisationsgrad einen Einfluß auf den Zeitraum zwischen Schmerz und Beginn der ST-Hebung besitzt.

In der Untergruppe mit geringen Kollateralen war der R-Verlust bereits 10 Stunden nach dem Schmerzereignis eingetreten. In der Untergruppe mit ausgeprägten Kollateralen war er dagegen erst nach ca. 16 Stunden aufgetreten.

Wesentlich größere Unterschiede ergaben sich für die Zeit zwischen Schmerz und der ersten Registrierung pathologischer Q-Zacken. Bei Patienten mit ausgeprägten Kollateralen war dieser Zeitraum mit ca. 28 Stunden im Vergleich zu 10 Stunden bei Patienten mit geringen Kollateralen auf fast die dreifache Dauer verlängert. Geht man davon aus, daß pathologische Q-Zacken ein Zeichen myokardialer Nekrosen sind, so war die Nekrose des Infarktgebietes bei Patienten mit ausgeprägten Kollateralen erst stark verzögert eingetreten. Der Ablauf des Infarktgeschehens war deutlich verlangsamt.

3.6.3. Verlauf und Auswurf fraktion

Aus dem oben gesagten folgt, daß bei einem protrahiert verlaufenden Infarkt eher mit dem Vorliegen einer guten Kollateralisation und daher auch mit einer geringeren Ventrikelfunktionsstörung gerechnet werden kann.

Für die Zuordnung der EF zu dem Zeitintervall zwischen Schmerzereignis und dem Auftreten pathologischer Q-Zacken wurde unterschieden, ob pathologische Q-Zacken innerhalb der ersten 22 Stunden oder später aufgetreten waren. Die fixe Zeitgrenze von 22 Stunden wurde gewählt, da sich im Tierexperiment 22 Stunden

nach Koronararterienverschluß ein aktives Kollateralenwachstum gezeigt hatte, das eine verbesserte Blutversorgung ermöglicht hatte (52,53,54).

Tabelle 23 und Abbildung 10 bestätigen den Zusammenhang zwischen guter Auswurffracfraktion und einem großen Zeitraum zwischen Schmerzereignis und dem Erscheinen pathologischer Q-Zacken.

Zeit	n	EF	μ
< 22h	4	28, 33, 38, 40,	34,8
$\geq$ 22h	2	52, 65,	58,5

Tab.23: Auswurffracfraktion in Abhängigkeit vom Zeitraum zwischen Schmerzereignis und dem Auftreten pathologischer Q-Zacken
n = Zahl der Patienten, EF = Auswurffracfraktion in Prozent,
 μ = Mittelwert

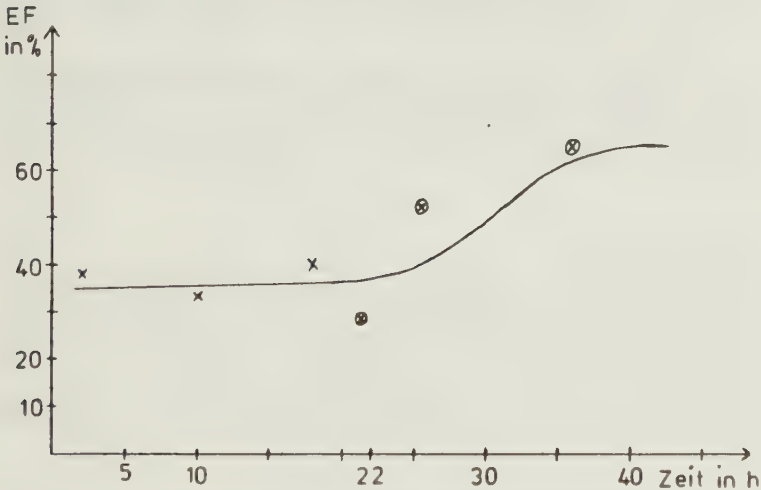


Abb.10: Auswurffracfraktion in Abhängigkeit vom Zeitraum zwischen Schmerzereignis und dem Auftreten pathologischer Q-Zacken
EF = Auswurffracfraktion in Prozent, h = Stunden,
x = geringe Koll., ⊗ = ausgeprägte Koll.

Alle Patienten, bei denen im EKG pathologische Q-Zacken später als 22 Stunden nach dem Schmerzereignis registriert worden waren, hatten im Koronarangiogramm ausgeprägte Kollateralen. Die Auswurffracfraktion erreichte mit 58,5% deutlich bessere Werte im

Vergleich zu 34,8% bei den Patienten, bei denen pathologische Q-Zacken früher aufgetreten waren. Auch in die Punktwolke der Graphik läßt sich eine Kurve legen, die bei 22 Stunden einen Knick aufweist. Da der Zellzyklus bei Mensch und Hund ähnlich verläuft, könnte dieser Knick durch ein eventuelles Kollateralenwachstum mit verbesserter EF erklärt werden.

Einen zusätzlichen Anhalt über die Infarktgröße bietet die maximale CPK. Zwischen dem Kollateralisationsgrad und den Werten für die maximale CPK ergab sich folgender Zusammenhang (siehe Tabelle 24):

		maximale CPK	
Kollateralen	n		μ
null	3	?, 31, 296	163
gering	5	98, 340, 912, 1914, ?	816
ausgeprägt	5	500, 1080, 1272, 2500, ?	1338

Tab.24: Maximale CPK in Abhängigkeit vom Kollateralisationsgrad
n = Zahl der Patienten, ? = keine Angabe möglich, μ = Mittelwert

In der Untergruppe mit ausgeprägten Kollateralen erreichte die maximale CPK deutlich höhere Serumspegel als in den anderen Gruppen. Auch Patienten mit geringen Kollateralen zeigten im Vergleich zu Patienten ohne Kollateralen höhere Werte.

3.6.4. Therapie

Um unterschiedliche therapeutische Einflüsse auf den Infarktverlauf zu erkennen, wurden die Untergruppen in Bezug auf die Verschreibungshäufigkeit herzkreislaufwirksamer Medikamente verglichen (siehe Tab.25).

Auch Analgetika wurden aufgeführt, um eine grobe Orientierung über die Schmerzintensität zu ermöglichen.

		Kollateralalen		
		null	gering	ausgeprägt
	n	3	5	5
Therapie	Nitrate	3	5	5
	β -Blocker	1	2	3
	Diuretika	0	3	1
	Dopamin	1	3	2
	Xylocain	3	5	4
	Analgetika	1	5	3

Tab.25: Therapie zum Zeitpunkt der Herzkatheteruntersuchung
n = Zahl der Patienten

Die einzelnen Untergruppen lassen keine größeren Unterschiede in Bezug auf die medikamentöse Therapie erkennen.

Lediglich die Gruppe mit geringen Kollateralalen weist eventuell einen etwas höheren Analgetikaverbrauch auf. Man könnte eine etwas stärkere Schmerzintensität in dieser Gruppe vermuten.

Abschließend sei zu Punkt 3.6 noch einmal darauf hingewiesen, daß aufgrund der geringen Fallzahl und der zum Teil sehr ungenauen Daten die hier aufgeführten Ergebnisse lediglich hinweisenden Charakter besitzen.

4. Diskussion

4.1. Methodik

4.1.1. Fragestellung

In jüngster Zeit konnte gesichert werden (13,21), daß 75-80% der Myokardinfarkte durch einen vollständigen Gefäßverschluß bedingt sind, meist als thrombotischer Verschluß im Bereich eines älteren Atheroms. Die Pumpfunktion, und damit die Prognose und Belastbarkeit des Patienten, hängt nachweisbar von der Größe des Infarkts bzw. der resultierenden Ventrikelfunktionsstörungen ab. Verantwortlich für Beeinträchtigung und Gefährdung des Patienten sind vor allem:

- 1) Pumpversagen aufgrund des Untergangs von kontraktilem Myokard,
- 2) elektrische Instabilitäten
 - a) infolge Mitbeteiligung des Reizleitungssystems,
 - b) infolge von Störungen der Zellmembran und der Ionen-gleichgewichte.

Daneben können weitere Vorgänge wie Thrombusbildung mit anschließender Embolisation, Aneurysmabildung, Myokardruptur und Papillarmuskelabriß zu einer Gefährdung des Patienten führen.

4.1.1.1. Kollateralen und Ventrikelfunktion

In seltenen Fällen tritt trotz Gefäßverschluß, auch mehrerer Koronararterien, kein Infarkt auf (8,15,24,33,58,59,63). Dabei sind fast immer gute Kollateralen zu finden.

Die Bedeutung von Kollateralen für die Infarktausdehnung ist unklar und in der Literatur widersprüchlich dargestellt. Diese Widersprüche beruhen zu einem großen Teil auf Untersuchung nicht vergleichbarer oder schlecht definierter Patientenkollektive sowie mangelhafter Interpretation der Ergebnisse. Wir haben deshalb bei Patienten mit Eingefäßerkrankungen folgende Fragestellung untersucht:

Beeinflussen Kollateralen die Ventrikelfunktionsstörungen nach Infarkt bzw. Gefäßverschluß?

Das Ausmaß der Funktionsstörungen, dargestellt durch die EF, soll als Kriterium für die Beurteilung der Myokardschädigung dienen.

Arbeiten, die einen positiven Effekt von Kollateralen zeigen:

In der Studie von Levin (37) wurde das Ausmaß von Kontrak-

tionseinschränkungen benutzt, um den Einfluß von Kollateralen auf Ventrikelfunktionsstörungen zu untersuchen. Die Autoren kamen zu folgenden Ergebnissen: Von 166 occludierten Gefäßen wurden 68 über eine ausgeprägte Kollateralisation versorgt, bei 80 zeigten sich keine Kollateralen. Das Vorliegen einer adäquaten Kollateralisation war in 43% der Fälle mit normalen Kontraktionsabläufen, bei 52% mit Hypokinesen und bei 5% mit Akinesen oder Dyskinesen verknüpft. Fehlten adäquate Kollateralen, so wurden normale Kontraktionsmuster nur bei 11% und Hypokinesen nur bei 16%, A- oder Dyskinesen dagegen bei 73% der Fälle beobachtet. Dieser Unterschied war signifikant ($p < 0,01$).

Betrachtet man die Studie kritisch, so müssen einige methodische Fehler festgestellt werden. Es fehlten Angaben über die Vergleichbarkeit der Untergruppen. Auch eine Unterscheidung nach Ein- oder Mehrgefäßerkrankungen wurde offenbar nicht getroffen, so daß der Einfluß von Stenosen in anderen Gefäßen auf das Kontraktionsverhalten unklar ist bzw. unberücksichtigt bleibt. Ob Patienten einen oder mehrere Infarkte erlitten hatten, wurde nicht berücksichtigt. Weiterhin fehlten Angaben über den Zeitraum zwischen Infarkt und Herzkatheteruntersuchung.

In der Studie von Williams et al. (65) benutzten die Autoren die EF, das Ausmaß von Kontraktionseinschränkungen sowie EDP, RR und Pulsfrequenz, um den Einfluß von Kollateralen auf die Ventrikelfunktionsstörungen nach Infarkt zu untersuchen.

Folgende Ergebnisse wurden gewonnen:

In Bezug auf den RR wurden keine Unterschiede festgestellt. Pulsfrequenz und EDP waren in der Untergruppe mit Kollateralen signifikant höher als in der Gruppe ohne Kollateralen. Auch für die EF und die Häufigkeit von Kontraktionsstörungen ergaben sich signifikante Unterschiede. Gute Kollateralen waren mit einer durchschnittlichen EF von 42% und in 14% der Fälle mit Motilitätsstörungen der Herzwand verbunden. Existierten keine Kollateralen, so lagen bei 40% Motilitätsstörungen vor, und die EF betrug 20%.

Der Vorteil dieser Arbeit liegt darin, daß nur Patienten mit frischem Infarkt aufgenommen wurden und die Herzkatheteruntersuchung bereits 15 Tage nach Infarkt erfolgte. Es fällt auf, daß die Mortalität in der Untergruppe ohne adäquate Kollateralen während der Dauer des Klinikaufenthaltes 57% betrug, während bei Vorliegen guter Kollateralen kein Todesfall verzeichnet wurde. Als Nachteil muß die geringe Fallzahl $n = 20$, das Vorkommen von Reinfarkten und die höhere Zahl (nicht signifikant) von Mehrgefäßerkrankungen in der Untergruppe ohne adäquate Kollateralen bewertet werden.

Die Studie von Schwartz et al. (59) zeigt an 87 Patienten, daß

eine gute Kollateralisation bei isoliertem Verschuß der LAD oder RKA mit einer signifikant höheren EF und geringeren Segmentbewegungsstörungen einhergeht.

Betrachtet man die Arbeit kritisch, so muß festgestellt werden, daß die Angaben über die Vergleichbarkeit der Untergruppen nur unvollständig sind. Schwerer wiegt die Tatsache, daß in der Patientengruppe mit geringer Kollateralisation eine signifikant höhere Infarkthäufigkeit gefunden wurde, wobei jedoch nicht zwischen Erst- und Reinfarkt differenziert wurde. So wird zwar die Aussage erhärtet, daß gute Kollateralen einen Infarkt verhüten können, aber ein möglicherweise gehäuftes Vorkommen von Reinfarkten in der Untergruppe mit geringen Kollateralen könnte das Ergebnis verfälschen, daß ein niedrigerer Kollateralisationsgrad eine verringerte EF bedeutet. Desweiteren fehlen Angaben über die Größe des Zeitraums zwischen Myokardinfarkt und Zeitpunkt der Herzkatheteruntersuchung.

In die Studie von Brooks et al. (8) wurden nur Fälle mit isolierter LAD-Stenose oder -Verschuß aufgenommen. Untersucht wurde das Ausmaß der Kontraktionsstörungen und der EF-Einschränkungen in Bezug auf den Sitz der Stenose bzw. Occlusion und in Bezug auf die Existenz von Kollateralen.

Folgende signifikante Ergebnisse wurden erzielt:

Je weiter proximal die Stenose bzw. der Verschuß liegt, um so niedriger ist die EF, und um so stärker ist das Ausmaß der Kontraktionsstörungen.

Für die Untersuchung des Einflusses von Kollateralen auf Ventrikelfunktionsstörungen wurden nur Patienten mit Occlusionen verglichen. Die EF lag bei guter Kollateralisation mit 59,2% signifikant höher als bei fehlender Kollateralisation mit durchschnittlich 44,7%. Existierten keine Kollateralen, so waren signifikant schwerere Kontraktionsstörungen aufgetreten.

Auch die Arbeit von Brooks weist einige Mängel auf. Obwohl signifikante Unterschiede in der EF und im Ausmaß der Kontraktionsstörungen je nach Sitz der Läsion gefunden wurden, erfolgte bei der Untersuchung des Einflusses von Kollateralen auf diese Parameter keine Differenzierung nach Sitz des Verschlusses. Weiterhin fehlen Aussagen über die Vergleichbarkeit der Untergruppen, insbesondere wurde nicht genau beschrieben, ob Erst- oder Reinfarkte vorlagen. Angaben über den Zeitraum zwischen Infarkt und Zeitpunkt der Herzkatheteruntersuchung fehlen.

Auch in der Studie von Betriu et al. (4) wird das Ausmaß von Kontraktionsstörungen und die EF benutzt, um den Einfluß von Kollateralen auf die Ventrikelfunktionsstörungen nach Infarkt zu untersuchen.

An 194 Patienten mit totalem oder subtotalem Koronararterienver-

schluß wurden folgende Ergebnisse gewonnen:

Existieren gute Kollateralen, so ist die EF signifikant ($p < 0,001$) höher als bei Patienten mit schlechten oder fehlenden Kollateralen. Desgleichen bedeuten gute Kollateralen signifikant ($p < 0,001$) weniger Kontraktionsstörungen.

Auch in diese Studie wurden nur Patienten mit akutem Infarkt aufgenommen. Die Herzkatheteruntersuchung erfolgte vier Wochen nach Infarkt. Beides muß als Vorteil gewertet werden, da so einheitlichere Untergruppen entstanden, und der Einfluß von Kollateralen auf Ventrikelfunktionsstörungen direkt am akuten Infarkt beobachtet werden konnte (siehe Studie von Williams).

Der Nachteil dieser Studie besteht darin, daß eine Aufgliederung nach Ein-, Zwei- und Dreifäßerkrankungen für die Fragestellung nicht erfolgte, obwohl gezeigt wurde, daß das Ausmaß der KHK zum Teil signifikante Einflüsse auf die EF bewirkte.

Die Studie von Kolibash et al. (33) befaßt sich mit der Beziehung zwischen Ruheperfusionsstörungen und Motilitätsstörungen des Myokards sowie der Infarkthäufigkeit bei Patienten mit occludierten Koronargefäßen.

Die Autoren stellten fest, daß eine normale Ruheperfusion bzw. nur geringe Ruheperfusionsdefizite trotz Gefäßverschluß mit einer signifikant niedrigeren Infarkthäufigkeit und signifikant geringeren Kontraktionsstörungen verknüpft war. Da Gefäßverschlüsse vorlagen, kann die fehlende Einschränkung der Ruheperfusion in dieser Untergruppe nur durch eine gute Kollateralisation erklärt werden. Im Ausmaß der angiographisch sichtbaren Kollateralisation konnten die Untersucher jedoch keine Unterschiede zwischen den beiden Vergleichsgruppen feststellen.

Bei kritischer Betrachtung der Studie muß festgestellt werden, daß Angaben über die Vergleichbarkeit der Patientengruppen und über den Zeitraum zwischen Infarkt und dem Zeitpunkt der Herzkatheteruntersuchung fehlen. Eine Unterscheidung nach Ein- oder Mehrgefäßerkrankung fehlt ebenfalls.

Arbeiten, die keinen Anhalt für einen positiven Effekt von Kollateralen bieten:

In der Studie von Helfant et al. (26) wurde an 119 Patienten mit KHK das Ausmaß der Kontraktionsstörungen und der EKG-Veränderungen in Abhängigkeit von der Kollateralisation untersucht.

Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, daß Kollateralen keinen Einfluß auf die Segmentbewegungsstörungen besitzen, die Häufigkeit von ST-Senkungen im Belastungs-EKG jedoch signifikant erhöht ist.

Diese Studie weist beträchtliche Mängel auf. Angaben über die Vergleichbarkeit der Untergruppen fehlen. Es wurden Patienten

mit Eingefäßerkrankungen in die Studie aufgenommen, die eine mehr als 90%ige Stenose im Koronarangiogramm aufwiesen. Das heißt, es sind sowohl Patienten mit Infarkt oder Occlusion einer Koronararterie als auch Patienten ohne Infarkt oder Verschuß in der Studie enthalten. Daher kann der Einfluß von Kollateralen auf das Ausmaß von Ventrikelfunktionsstörungen nach Infarkt in dieser Studie nicht einwandfrei beurteilt werden, obwohl Helfant schreibt, daß bezüglich der Häufigkeit früherer Infarkte zwischen den Vergleichsgruppen keine signifikanten Unterschiede bestehen. Desweiteren wurden die möglichen Auswirkungen von Stenosegrad und Wiedereröffnung des Infarktgefäßes nicht berücksichtigt. Ebenso fehlen Angaben über den Zeitraum zwischen Infarkt und Herzkatheteruntersuchung.

Ähnliches gilt für die Studie von Cohn et al. (11), der beim Vergleich von Patienten mit guten und schlechten Kollateralen keine signifikanten Unterschiede in der EF und dem Ausmaß der Kontraktionsstörungen finden konnte.

Wie in der Studie von Helfant handelte es sich um Patienten mit KHK und höhergradigen Stenosen, zum Teil mit Infarkt oder Verschuß, zum Teil ohne. Es gelten daher dieselben Einwände wie oben. Als zusätzliche Mängel müssen die geringe Fallzahl ($n = 37$) und die fehlende Differenzierung nach Ein- und Mehrgefäßerkrankungen gewertet werden.

In der Arbeit von Caroll et al. (9) wurde das Ausmaß von Kontraktionsstörungen in Abhängigkeit von der Kollateralisation an 119 Patienten mit 75%iger oder höhergradiger Stenose studiert.

Die Untersucher konnten keine Beziehung zwischen Kollateralisation und der Schwere der Kontraktionsstörungen feststellen.

Das Problem der Studie besteht darin, daß Patienten aufgenommen wurden, die aufgrund einer KHK oder Myokardinsuffizienz eingewiesen worden waren. Es können also auch Patienten mit Kontraktionsstörungen anderer Genese in der Studie enthalten sein. Ein weiteres Aufnahmekriterium war eine mindestens 75%ige Stenose in einer Koronararterie, das heißt, auch Patienten ohne Infarkt oder Verschuß mit sicher nur geringen Kontraktionsstörungen wurden nicht ausgeschlossen. Da zudem Angaben über die Vergleichbarkeit der Untergruppen, insbesondere auch über Infarkthäufigkeit und Verteilung der Stenosegrade fehlen, kann der Einfluß von Kollateralen auf die Ventrikelfunktionsstörungen nicht beurteilt werden. So sind bei Patienten mit nur 75%igen Stenosen geringe Ruheperfusionsdefizite und wenige Kontraktionsstörungen zu erwarten, obwohl in diesem Fall kaum Kollateralen existieren (6,30,37). Patienten mit Infarkt haben dagegen mit großer Wahrscheinlichkeit stärkere Kontraktionsstörungen, auch wenn Kollateralen vorhanden sind. Eine Differenzierung nach Ein- oder

Mehrfäßerkrankungen unterblieb.

Auch in der Studie von Lavine et al. (36) wurde das Ausmaß von Kontraktionsstörungen sowie die Häufigkeit von pathologisch ausgefallenen Belastungs-EKGs in Abhängigkeit von der Kollateralisation an Patienten mit 75%igen oder höhergradigen Stenosen im Koronarangiogramm untersucht.

Die Autoren stellten fest, daß die Existenz von Kollateralen signifikant häufiger mit Kontraktionsstörungen verknüpft war.

Dieses Ergebnis dürfte jedoch darauf zurückzuführen sein, daß in der Untergruppe mit guten Kollateralen ein höherer Anteil an Patienten mit Mehrgefäßerkrankungen und fast dreimal so viele Patienten mit Infarkt zu finden waren als in der Untergruppe ohne Kollateralen.

Auch in dieser Arbeit ist das Aufnahmekriterium eine 75%ige oder höhergradige Stenose. Es gelten daher die selben Vorbehalte wie für die Studie von Caroll et al. (9). Da hier jedoch Angaben über Infarkthäufigkeit und Schwere der KHK vorhanden sind, zeigt sich deutlich, wie eine mangelnde Vergleichbarkeit der Untersuchungsgruppen zu falschen Ergebnissen führen kann.

Das Literaturstudium vermittelt somit kein eindeutiges Bild über die Funktion von Kollateralen. Arbeiten, die den Kollateralen einen positiven Effekt für das Myokard absprechen, scheinen jedoch in den meisten Fällen eine geringere Qualität aufzuweisen als Studien, die positive Ergebnisse zeigen.

Interessanterweise betrifft dies bevorzugt die Aufnahmekriterien für die einzelnen Studien. Arbeiten, in denen ein positiver Effekt der Kollateralen auf Ventrikelfunktionsstörungen gefunden wurde, benützten alle die Existenz eines Koronararterienverschlusses oder eines Infarkts als Aufnahmekriterium. Die anderen Autoren forderten dagegen lediglich eine Stenose im Koronarangiogramm. Die Folgen wurden besonders an den Arbeiten von Lavine und Caroll sichtbar.

Ein Punkt muß jedoch bei allen vorliegenden Arbeiten kritisiert werden: Obwohl der Stenosesitz einen Einfluß auf die Infarktgröße und damit auf die Ventrikelfunktionsstörungen besitzt (8,27,35), wurde dieser Aspekt bei keiner Studie berücksichtigt.

4.1.1.2. Spontanrekanalisation und Ventrikelfunktionsstörungen

Ein anderer Mechanismus, der den Ablauf eines Infarkts beeinflussen könnte, ist die frühzeitige Wiedereröffnung der verschlossenen Koronararterie.

Physiologischerweise stehen Plättchenaggregation und Fibrinbil-

dung mit Fibrinolyse und Thrombolyse in einem Gleichgewicht. In vivo werden frisch gebildete Thromben häufig in kurzer Zeit wieder aufgelöst.

Geschieht dies im Falle einer thrombotisch verschlossenen Koronararterie, so tritt eine Reperfusion des vorher verschlossenen Gefäßes auf. Meist beträgt der Zeitraum zwischen Verschluß und spontaner Rekanalisation nur Stunden (14). Bis zu diesem Zeitpunkt überlebende Myokardzellen werden wieder mit O_2 und Nährstoffen versorgt und könnten ihre Funktion wieder aufnehmen. Der Infarkt hätte ein kleineres Ausmaß, auftretende Ventrikelfunktionsstörungen würden geringgradiger ausfallen.

Eine weitere Möglichkeit eines kurzzeitigen Koronararterienverschlusses wäre das Auftreten eines Koronarspasmus, wie er z.B. bei der Prinz Metal Angina vorkommt. Dauert er lange genug an, so wird ein Infarkt ausgelöst.

Welcher der beiden Mechanismen für Infarktentstehung und spontane Wiedereröffnung des Infarktgefäßes verantwortlich ist, konnte bis heute nicht geklärt werden. Einige Autoren sehen in der Thrombozytenaggregation (21), andere im Spasmus (44,45) den primären Mechanismus. Auch eine Kombination beider Vorgänge wird diskutiert (3,44,45,).

Die frühzeitige Wiedereröffnung des Infarktgefäßes könnte in beiden Fällen vom Untergang bedrohtes Myokard erhalten.

Diese Überlegungen führen zu Punkt zwei der Fragestellung:

Gibt es eine Beziehung zwischen Wiedereröffnung des Infarktgefäßes und Ausmaß der Ventrikelfunktionsstörungen?

Zu dieser Frage nehmen nur wenige Autoren Stellung:

In der Studie von Betriu et al. (4) wurde bei 259 Patienten einen Monat nach Infarkt eine Herzkatheteruntersuchung durchgeführt. Die Autoren kamen zu folgenden Ergebnissen:

- 1) Lagen totale oder subtotale Stenosen vor, so waren gute Kollateralen mit einer signifikant höheren EF und einem signifikant geringeren Ausmaß an Kontraktionsstörungen verbunden.
- 2) Stenosen mit einem geringeren Stenosegrad als 90% waren ebenfalls mit einer signifikant ($p < 0,001$) höheren EF und geringeren Kontraktionsstörungen verbunden als totale oder subtotale Stenosen.

Dieser positive Effekt der Reperfusion wurde gleichbedeutend wie der positive Einfluß von Kollateralen auf Ventrikelfunktionsstörungen nach Infarkt bewertet. Auffallenderweise wurde eine Reperfusion eher bei jüngeren Patienten beobachtet.

Über die Qualität der Studie wurde bereits referiert (siehe Punkt 4.1.1.1).

In der Studie von Hori et al. (27) wurde bei 59 Patienten mit akutem Myokardinfarkt die Infarktgröße in Abhängigkeit von Sitz und Schwere der Koronarobstruktion untersucht. Als Indikatoren für die Infarktgröße dienten die Höhe der CK und das Ausmaß der Kontraktionsstörungen der Ventrikelwand.

Die Autoren zeigten, daß ein proximaler Verschuß oder Stenose der LAD einen größeren Infarkt zur Folge hatte als ein distaler. Bei einem Infarkt im Versorgungsgebiet der RKA spielte der Sitz der Läsion keine Rolle. Die Infarktgröße wurde hier von der Größe des Perfusionsgebiets bestimmt. Ein signifikanter Einfluß des Stenosegrads und damit der spontanen Rekanalisation auf die Kontraktionsstörungen konnte nicht nachgewiesen werden.

Es wurden nur Patienten mit akutem Erstinfarkt untersucht. Die Herzkatheteruntersuchung erfolgte 2,2 Monate nach Infarkt.

Der Einfluß von Mehrgefäßerkrankungen und Kollateralen auf das Ergebnis wurde jedoch nur unzureichend berücksichtigt. Die Ventrikulographie wurde teils monoplan in 30° RAO, teils biplan durchgeführt. Eine präzise Beurteilung der posterolateralen Wand ist daher nicht in allen Fällen gewährleistet gewesen.

Bertrand et al. (3) führte eine Herzkatheteruntersuchung bei 106 Patienten 16 Tage nach Infarkt durch. Er konnte ebenfalls keine Auswirkungen einer Rekanalisation auf EF, EDP und Kontraktionsstörungen nach Infarkt beobachten.

Betrachtet man die Studie kritisch, so fällt auf, daß das Vorkommen von Mehrgefäßerkrankungen nicht berücksichtigt wurde. Bei der Interpretation der Koronarangiogramme bestanden große Schwierigkeiten. So konnten die Autoren in 25% der Fälle eines Inferiorinfarkts nicht entscheiden, ob Läsionen der CX oder der RKA den Infarkt verursacht hatten. Über Reinfarkte fehlten Angaben. Die Ventrikulographie wurde monoplan durchgeführt, was eine schlechte Beurteilung der posterolateralen Wand zur Folge hatte. Einflüsse der Lokalisation der den Infarkt verursachenden Läsion auf die Ventrikelfunktionsstörungen wurden nicht beachtet.

4.1.1.3. Protrahierter Verlauf und Ventrikelfunktion

Liegt eine gute Kollateralisation zu Beginn eines Koronararterienverschlusses vor, so wird die Perfusion des betroffenen Myokardbezirks nicht schlagartig unterbrochen, sondern eine gewisse Restperfusion bleibt erhalten. In diesem Falle besteht noch eine geringe Versorgung der Myokardzellen mit Blut, O₂- und Nährstoffen sowie ein Abfluß saurer Stoffwechselprodukte. Der Struktur- und, in Randgebieten, der Funktionsstoffwechsel müßten also über einen längeren Zeitraum aufrechterhalten werden können als beim

Fehlen von Kollateralen. Das heißt, der zeitliche Ablauf der einzelnen Infarktstadien wäre verlangsamt und verlängert. Klinisch müßte also ein protrahierter Infarktverlauf resultieren. Wie schon oben aufgeführt, würde gleichzeitig das Ausmaß der Ventrikelfunktionsstörungen geringer ausfallen, da ein Teil des von Nekrose bedrohten Myokards erhalten bliebe. Diese Überlegungen führen direkt zu Punkt drei der Fragestellung:

Läßt ein protrahierter Verlauf, insbesondere bei Vorliegen einer guten Kollateralisation, auf eine geringere Ventrikelfunktionsstörung schließen?

Diese Frage besitzt durchaus eine klinische Bedeutung. Falls man von einem protrahierten Infarktverlauf auf das Vorliegen einer guten Kollateralisation mit geringeren Ventrikelfunktionsstörungen schließen könnte, so wäre über diagnostische und therapeutische Alternativen und Prozedere zu diskutieren.

So wurde beobachtet, daß der Zeitraum für einen sinnvollen Einsatz von Streptokinase für eine Lysetherapie größer ist, wenn das Infarktgebiet durch Kollateralen perfundiert wird (47). Es wäre also zu überlegen, ob man Patienten mit protrahiertem Infarktverlauf rasch einer Herzkatheteruntersuchung mit eventuell anschließender Lysetherapie zuführen sollte, auch wenn der Zeitpunkt bereits überschritten wurde, der für eine Lysetherapie noch als sinnvoll erachtet wird.

Diese Überlegungen sind jedoch nur für wenige Zentren relevant, die über die Möglichkeit einer notfallmäßigen Herzkatheteruntersuchung verfügen und anschließend eine Lysetherapie durchführen können.

Doch auch für andere Kliniken wäre die Frage relevant, ob weitere therapeutische Maßnahmen angesichts eines protrahiert verlaufenden Myokardinfarkts zu treffen wären. Könnte man in solchen Fällen auf eine gute Kollateralisation schließen, so wäre die Förderung des kollateralen Blutflusses wichtig, die man in solchen Fällen quasi blind, das heißt ohne Vorliegen eines Koronarangiogramms, durchführen könnte.

Hier sind Nitrate und Calciumantagonisten im Gespräch (43,49). Eine andere Alternative wäre zum Beispiel die intraaortale Gegenpulsation.

Obwohl die hier angesprochene Fragestellung mit ihren Konsequenzen durchaus klinische Relevanz erlangen könnte, bleibt die Frage in der Literatur unbeantwortet.

4.1.2. Patientenauswahl

In diese Studie wurden 114 Patienten aufgenommen. Somit war das Patientengut für eine sinnvolle statistische Auswertung groß genug.

Bei der Definition der Auswahlkriterien wurden folgende Punkte beachtet:

- 1) Elimination von Faktoren ohne Bezug zur Fragestellung, aber mit Einfluß auf das Ergebnis,
- 2) Vermeidung zu kleiner Patientenkollektive,
- 3) Schaffung einer möglichst großen Strukturgleichheit der Untergruppen.

So wurden nur Patienten mit Eingefäßkrankungen aufgenommen, um die Einflüsse durch hochgradige Stenosen in den anderen Koronararterien auf die Ventrikelfunktion ausschließen zu können. Auch wäre die Versorgung des poststenotischen Gefäßbettes durch Kollateralen schlecht zu beurteilen gewesen, wenn die Ursprungsgefäße der Kollateralen von Patient zu Patient unterschiedlich stark stenosiert gewesen wären, denn es ist bisher nicht geklärt, inwieweit Stenosen in den Ursprungsgefäßen zu einer Reduktion des Blutflusses in Kollateralen führen (2,11,33).

Um mögliche, aber schlecht einschätzbare, negative Einflüsse auf die Ventrikelfunktion auszuschließen, wurden Patienten mit Myokardinfarkten und anderen Herzerkrankungen wie Kardiomyopathie, Myokarditis, Herzfehler etc. nicht aufgenommen.

Als Aufnahmekriterium galten eindeutige Zeichen eines transmuralen Infarkts im EKG. Da Kollateralen nicht nur einen Myokardinfarkt in seiner Größe begrenzen, sondern auch verhindern können (8,15,24,33,58,59,63), wurde ein 100%iger Verschluß einer Koronararterie als alternatives Aufnahmekriterium definiert.

Sowohl Kollateralen als auch Reperfusion sind keine seltenen Befunde bei einer Herzkatheteruntersuchung. Daraus ergibt sich folgende Möglichkeit: Kollateralen haben einen Infarkt nach Koronararterienverschluß verhindert. Eine anschließende Reperfusion hat zur Folge, daß die betroffenen Patienten keinem Aufnahmekriterium genügen. Da Zeichen eines Infarkts im EKG fehlen, aber kein geeignetes diagnostisches Verfahren existiert, um den kurzfristigen Koronararterienverschluß nachzuweisen, bestand keine Möglichkeit, solche Patienten zu erkennen und in die Studie aufzunehmen.

Bei Betrachtung der vorliegenden Literatur muß festgestellt werden, daß nur wenige Autoren solche relativ eng gefaßten Aufnahme- und Ausschlusskriterien definiert haben, was dann auch zu verfälschten und unterschiedlichen Ergebnissen führte (siehe 4.1.1).

4.1.3. Datenauswahl und -erhebung

Bei der Datenauswahl waren folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- 1) Da es sich hier um eine retrospektive Studienform handelt, sollten die Daten möglichst bei allen aufgenommenen Patienten verfügbar sein.
- 2) Zur Datenerhebung sollten standardisierte Methoden mit hoher Sensitivität und Spezifität benutzt worden sein.
- 3) Die Daten sollten relevante Informationen zur Fragestellung und Vergleichbarkeit der Untergruppen enthalten.

Das EKG vermittelte die notwendigen Daten zur Diagnose transmuraler Myokardinfarkt. Es diente auch dazu, mit mehreren EKG-Schreibungen den zeitlichen Ablauf des Infarktgeschehens zu dokumentieren, und lieferte so Informationen für Punkt drei der Fragestellung (siehe 4.1.1.3.). EKG-Veränderungen ermöglichen neben Messungen der Infarktenzyme zur Zeit am besten Aussagen über den Verlauf eines Infarkts.

Die Herzkatheterdiagnostik vermittelte die benötigten Daten über den Zustand der koronaren Blutversorgung - Stenosesitz und -grad, Kollateralen - und ermöglichte mit der Berechnung der EF eine Aussage über die Ventrikelfunktion.

Das Koronarangiogramm erlaubte eine gute Beurteilung von Stenosesitz und Stenosegrad, der in mehreren Ebenen beurteilt wurde. Aussagen über Einschränkungen des Blutflusses sind jedoch nur indirekt möglich, da die Widerstandserhöhung und Druckdifferenz an der Stenose nicht gemessen werden können. Die Widerstandserhöhung hängt von der Zahl der Stenosen, deren Länge, ihrer Form und der Wandglätte ab, und sie ist deshalb nur ungenau einzuschätzen. Weiterhin beeinflussen Turbulenzen und der Bedarf im poststenotischen Bezirk den Blutfluß durch Stenosen (16,38).

Diese Unsicherheiten in der Beurteilung der hämodynamischen Auswirkungen einer Stenose wurden dadurch ausgeglichen, daß die Patienten bezüglich der Schwere ihrer Koronarobstruktion nur in zwei gut getrennte Untergruppen aufgeteilt wurden. Eine Gruppe enthält Patienten mit 75-90%iger Stenose, die andere Patienten mit 99-100%iger Stenose. Patienten mit Verschuß und einer 99%igen Stenose konnten zu einer Gruppe zusammengefaßt werden, da eine 99%ige Stenose nur einen sehr geringen Blutfluß ermöglicht und da nur bei wenigen Patienten eine solche Stenose gefunden wurde.

Schwieriger ist die Beurteilung der Blutversorgung des poststenotischen Gefäßbaumes durch Kollateralen. Die Mehrzahl der Kollateralen im menschlichen Herz verläuft vorwiegend subendokardial und intramural. Im Koronarangiogramm kann man jedoch meist

nur epikardial gelegene Kollateralen erkennen. Zudem muß ihr Durchmesser 100-200 μ m überschreiten (23,43,48). Das heißt, nur ein Teil der Kollateralen kann direkt beurteilt werden. Diese Faktoren erschweren Aussagen über den Blutfluß durch Kollateralen erheblich (43). Einen genaueren Anhalt können Messungen des Blutflusses mit nukleartechnischen Methoden geben (2,11,33), wobei einige Autoren eine gute (63), andere eine mangelhafte Korrelation (15) mit dem Koronarangiogramm fanden.

Die funktionelle Kapazität von Kollateralen läßt sich jedoch wesentlich besser beurteilen, wenn man nicht nur die sichtbaren Kollateralen betrachtet, sondern auch berücksichtigt, wie gut sich die verschlossenen Koronararterien darstellen. Lag kein Verschuß, sondern eine Stenose vor, wurde zur Beurteilung der Kollateralisation nur die Anfärbung des betroffenen Gefäßbaums bei der Darstellung der jeweils anderen Koronararterien beurteilt. Ein weiterer wichtiger Faktor war die Zeit, in der die Anfärbung des verschlossenen oder stenosierten Gefäßes erfolgte. Bei Beachtung dieser Punkte kann davon ausgegangen werden, daß die funktionelle Kapazität der Blutversorgung durch Kollateralen gut zu beurteilen ist. Dann ist auch eine gute Korrelation mit szintigraphischen Flußmessungen gegeben (15).

Zur Beurteilung von Infarktgröße und Herzfunktion diente die Auswurffraktion (EF), die aus dem biplanen Laevokardiogramm errechnet wurde. Die EF ist zwar nicht so sensitiv wie das Ausmaß regionaler Kontraktionsstörungen, aber auch nicht so anfällig gegenüber Störgrößen. Im allgemeinen wird sie als guter Parameter für die Infarktgröße (28,49), für die kardialen Funktionsstörungen (7,40) und auch für die Prognose angesehen (17,51). Elektrokardiographische Daten wurden zur Bestimmung von Infarktgröße und Herzfunktion nicht herangezogen, da sie als zu ungenau und störanfällig angesehen wurden.

Herzfrequenz (HF), linksventrikulärer systolischer Druck (LSP) und linksventrikulärer enddiastolischer Druck (EDP) können den Blutfluß durch Kollateralen und die EF beeinflussen. Entsprechende Daten wurden dem Herzkatheterprotokoll entnommen und berücksichtigt.

Der EDP bestimmt zusammen mit der Ventrikelgröße die Wandspannung und damit den extravasalen Druck in der Diastole, in der die Perfusion des koronaren Gefäßsystems stattfindet. Ein hoher EDP bedeutet eine hohe Wandspannung und damit einen hohen extravasalen Druck. Da der poststenotische Perfusionsdruck gering ist und auch in den Kollateralen ein starker Druckabfall stattfindet (Kollateralen entsprechen funktionell Arteriolen), führt ein hoher extravasaler Druck dazu, daß für die Perfusion nur eine geringe Druckdifferenz zur Verfügung steht. Eine rasche

Einschränkung des Blutflusses durch einen steigenden EDP ist die Folge.

Der systolische ventrikuläre Druck bestimmt den Perfusionsdruck und beeinflusst auf diese Weise den Blutfluß.

Mit zunehmender Herzfrequenz wird die Diastole kürzer, und damit wird die Zeitspanne kleiner, in der ein Blutfluß stattfindet. Zusätzlich besitzt sie einen starken Einfluß auf den O_2 -Bedarf des Myokards, was bei höheren Frequenzen zu einer Vasodilatation gesunder Gefäßabschnitte und so zu einem "steal effect" führt.

Weitere wichtige Daten sind: Zeitraum zwischen Infarkt und Herzkatheteruntersuchung, da kurz nach Infarkt spontane EF-Änderungen eintreten (62); Therapie mit Wirkung auf die Herzfunktion zur Zeit der Herzkatheteruntersuchung und Alter der Patienten.

4.1.4. Fehlerquellen

Bei Betrachtung möglicher Fehlerquellen muß grundsätzlich zwischen Zufallsfehlern und systematischen Fehlern unterschieden werden.

Schon bei der Definition der Aufnahme- und Ausschlusskriterien wurde versucht, mögliche Zufallsfehler von vornherein auszuschließen. So wurden Patienten mit anderen Erkrankungen, die einen Einfluß auf die Herzfunktion ausüben, nicht aufgenommen. Um möglichst überschaubare Ursachen-Wirkungsketten zu erhalten, erfolgte eine Beschränkung auf Eingefäßerkrankungen. Schlecht quantifizierbare Beeinträchtigungen der Ergebnisse durch Stenosen in mehreren Koronararterien aufgrund einer eingeschränkten Blutversorgung in weiteren Myokardbezirken und aufgrund eines schwerer zu überblickenden Blutflusses in Kollateralen wurden auf diese Weise vermieden (siehe 4.1.2).

Da die vorliegende Arbeit retrospektiv durchgeführt wurde, konnten keine randomisierten und zufallsverteilten Patientengruppen erstellt werden. Hier wurden geschichtete Stichproben gebildet. Das heißt, die Patienten wurden in Untergruppen aufgeteilt, die jeweils eine möglichst große Gleichheit bezüglich möglichst vieler Variablen aufwiesen. Da bereits durch die Aufnahmekriterien ein relativ uniformes Patientengut gebildet wurde, konnten die entstandenen Untergruppen statistisch gut verglichen werden. Die Vergleichbarkeit der Untergruppen in Bezug auf weitere Fehlerquellen und Störgrößen wie z.B. Alter der Patienten, Herzfrequenz etc. wurde statistisch überprüft.

Auf diese Weise wurden die Einflüsse durch Zufallsfehler sicherlich sehr gut erkannt und ausgeschaltet.

Systematische Fehler können bei Diagnostik, Datenerhebung und -

verwertung entstehen.

Für die Diagnostik waren ausnahmslos Routineverfahren wie z.B. EKG verwendet worden. Auch die Herzkatheterdiagnostik wurde als Standardmethode von erfahrenen Ärzten und Schwestern in der Technik nach Judkins in typischer Weise angewendet.

Die gewonnenen Erkenntnisse und Daten werden also nicht über das normale Maß durch systematische Fehler beeinträchtigt.

Über die genaue Auswertung von Koronarangiogramm und Laevokardiogramm siehe 2.4.. Die Bewertung von Kollateralisation und Stenosen im Koronarangiogramm erfolgte durch zwei unabhängige Untersucher, die keine Kenntnisse über die Auswurf fraktion des Patienten besaßen. Umgekehrt erfolgte die Berechnung der Auswurf fraktion von unabhängigen Untersuchern in Unkenntnis des Koronarbefundes. So wurde eine unvoreingenommene und gegenseitig kontrollierte Auswertung von Koronarangio- und Laevokardiogramm erzielt. Andere Daten, wie Herzfrequenz oder EDP, wurden dem Herzkathederprotokoll entnommen, das bereits zu Beginn der Studie vorlag.

Ein systematischer, das Studienergebnis beeinflussender Fehler scheidet daher aus.

4.2. Ergebnisse

4.2.1. Verteilung von Stenosesitz und -grad

4.2.1.1. Stenosesitz

Im Patientengut unserer Studie war die Läsion, die zu einem Verschuß oder Infarkt geführt hatte, in einem Drittel der Fälle in der RKA, in über der Hälfte der Fälle in der LAD und nur zu einem Sechstel in der CX lokalisiert.

Vergleicht man diese Verteilung mit Angaben anderer Arbeiten, die eine entsprechende Fragestellung untersuchten, so findet man dort ähnliche Zahlen wie z.B. bei Helfant et al. (26), Hori et al. (27), Kolibash et al. (33), Levin (37) oder Schwartz et al. (59). Ein Teil der Autoren schloß, unter anderem wegen der geringen Fallzahlen, Patienten mit Verschuß oder Stenose in der CX von ihren Studien oder der statistischen Bearbeitung aus (9,24,33,35,65).

Betrachtet man die Lokalisation der Läsionen in den jeweils veränderten Koronararterien, so fällt auf, daß die RKA vorwiegend in ihrem proximalen Verlauf betroffen war. Hori et al. (27) fand proximale Stenosen bzw. Verschlüsse der RKA etwa gleich oft wie mittlere und distale zusammen. Im Patientengut von Kumpuris et al. (35) lag eine ähnliche Verteilung vor, allerdings waren hier Patienten mit einer distalen Läsion nicht aufgenommen worden.

Die LAD war überwiegend und jeweils gleich häufig in ihrem proximalen und mittleren Verlauf stenosierte oder verschlossen. In den Arbeiten von Hori et al. (27) und Kumpuris et al. (35) hatten mehr Patienten in der proximalen als in der mittleren LAD Läsionen Brooks et al. (8) dagegen beschrieb eine größere Häufigkeit für Veränderungen im mittleren Teil der LAD.

Für den Sitz der Läsionen in der CX lagen keine Vergleichsdaten vor.

Berücksichtigt man die Tatsache, daß die verschiedenen Autoren zum Teil andere Definitionen für die Aufteilung der Koronararterien in proximale, mittlere und distale Abschnitte benutzen als die vorliegende Arbeit, so kann annähernd von einer ähnlichen Verteilung der Lokalisationsorte der zu Infarkt oder Verschuß führenden arteriosklerotischen Veränderungen gesprochen werden. Das heißt, in Bezug auf diesen Punkt entspricht das Patientengut dieser Studie einem repräsentativen Querschnitt von Infarktpatienten.

Es fällt auf, daß die CX nur in sehr geringem Ausmaß von Infarkten oder Verschlüssen betroffen war. Dies steht im Gegensatz zur Untersuchung von Nauth et al. (42).

In der Studie von Nauth et al. (42) wurde die Lokalisation sklerotischer Veränderungen in den Koronararterien und ihren großen Ästen post mortem an einem unselektionierten Patientengut untersucht. Die Untersucher stellten fest, daß die RKA zu 96%, die LAD zu 94% und die CX zu 86% Veränderungen, besonders im proximalen Teil, zeigten. Mit Ausnahme für die RKA erfolgte weiter distal eine rasche Abnahme dieser Zahlen. Das gleiche galt für die großen Äste, die aber insgesamt mit 17% für die RKA, 39% für die LAD und 22% für die CX eine geringere Häufigkeit für arteriosklerotische Veränderungen aufwiesen.

Aus diesen Angaben ist zu ersehen, daß Nauth ebenfalls einen geringeren Befall der CX (86%) mit arteriosklerotischen Veränderungen fand. Aber der Unterschied zu den Zahlen für die LAD und RKA war nicht so groß wie in unserer und in anderen Studien mit Fragestellungen zu Myokardinfarkt und Kollateralen.

Dafür gibt es drei mögliche Erklärungen:

- 1) Patienten mit einem Infarkt im Bereich der CX sterben häufiger und früher als Patienten mit Infarkt in anderen Koronararterien. Für diese Erklärung bietet sich kein Anhalt.
- 2) Die Studie von Nauth ist eine morphologische Arbeit. An einem unselektionierten Patientengut wurden post mortem die Koronararterien untersucht. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 65 Jahre, während es in unserer Arbeit bei 50 Jahren lag. Da auch bei Nauth die CX weniger sklerotische Veränderungen aufwies, kann angenommen werden, daß die CX seltener oder später befallen wird als die anderen Koronararterien. Somit sind in einem jüngeren Patientengut, wie z.B. in unserer Studie, im Vergleich zu RKA und LAD deutlich weniger sklerotische Veränderungen in der CX zu erwarten.
- 3) Bei Nauth wurden alle pathologisch anatomisch vorkommenden, also auch nicht stenosierende Veränderungen gezählt, während in der vorliegenden Arbeit nur Verschlüsse und Stenosen, die zu einem Infarkt geführt hatten, berücksichtigt wurden. Das heißt, im jüngeren Patientengut unserer Studie wies die CX nicht nur absolut weniger Veränderungen auf, sondern ein Teil wurde nicht berücksichtigt, wenn der Stenosegrad weniger als 50% betrug. Zudem erfolgte ein Ausschluß der Patienten von der Studie wegen einer Mehrgefäßerkrankung, falls in weiteren Koronararterien zusätzliche, hämodynamisch wirksame Veränderungen vorlagen.

Damit ist der geringere Anteil von Patienten mit Läsionen der CX in dieser und wohl auch in anderen Studien erklärt.

4.2.1.2. Stenosegrad

In der Studie von De Wood et al. (14) wurde an 322 Patienten das Auftreten von Reperfusionen in den ersten Stunden nach Myokardinfarkt untersucht. Es wurde beobachtet, daß bereits 12 Stunden nach Infarkt fast ein Drittel der Infarktgefäße wiedereröffnet war. Nach weiteren 12 Stunden war der Anteil an rekanalisierten Koronararterien jedoch nur noch um einen geringen Prozentsatz gestiegen.

Daraus kann gefolgert werden, daß eine spontane Rekanalisation hauptsächlich in den ersten Stunden nach einem Infarkt stattfindet. Das heißt, die Zahl der rekanalisierten Infarktgefäße, die man bei einer Herzkatheteruntersuchung mehrere Wochen nach Infarkt findet, entspricht weitgehend dem Anteil der Koronararterien, bei dem unmittelbar nach Infarkt eine Wiedereröffnung eingetreten war.

In unserer Studie lag der Anteil der rekanalisierten Gefäße (Stenosegrad 75-90%) bei 28%, wobei in der RKA kaum Reperfusionen vorgekommen waren. Diese Zahl ist etwas niedriger als in der Studie von De Wood. Ein Vergleich mit Arbeiten, bei denen ein größerer Zeitraum zwischen Infarkt und Herzkatheteruntersuchung lag, zeigt, daß die Autoren mit Reperusionsraten von zum Teil über 50% ebenfalls einen höheren Anteil an wiedereröffneten Infarktgefäßen beobachteten (3,4,20,27,65).

Gohlke et al. (20) hatte mit 60% einen besonders hohen Anteil. Dies hat zwei Gründe:

- 1) Gohlke nahm nur Patienten mit einem Infarkt in der LAD in seine Studie auf. Das heißt, es sind keine Fälle mit einem Infarkt der RKA in der Arbeit enthalten. Da sich in der RKA Rekanalisationen seltener ereignen (s.u.), ist ein höherer Prozentsatz an Reperfusionen die Folge.
- 2) Das Patientengut der Studie bestand aus jungen Patienten mit einem Durchschnittsalter von 36 Jahren. Wie Betriu (4) zeigte, tritt eine Rekanalisation bevorzugt bei jüngeren Patienten auf.

Eine Ursache für die vergleichsweise niedrige Anzahl von spontanen Rekanalisationen in unserem Patientengut besteht darin, daß wir das Vorliegen einer 99%igen Stenose aufgrund des äußerst geringen Blutflusses über eine solche Stenose nicht als eine Rekanalisation mit nennenswertem Einfluß auf die poststenotische Blutversorgung betrachteten. Daher wurden Patienten mit einer 99%igen Stenose mit Patienten, die einen Verschuß im Koronariogramm zeigten, zu einer Untergruppe zusammengefaßt. Gohlke et al. (20), Williams et al. (65) und Betriu et al. (4) bildeten Untergruppen mit 90 bis 99%iger bzw. 75 bis 99%iger Stenose und

zählten so die Fälle mit einer 99%igen Stenose als Reperfusion.

Zählt man auch in unserer Studie Patienten mit 99%igen Stenosen zu der Untergruppe mit Rekanalisation, so ergibt sich mit 37,7% immer noch eine vergleichsweise niedrige Rate von Spontanrekanalisationen.

Der Grund hierfür liegt in der Definition unserer Aufnahmekriterien. Im Gegensatz zu anderen Autoren wurden auch Patienten mit Koronararterienverschluß ohne Infarkt in die vorliegende Studie aufgenommen.

Auffälligerweise fanden Wiedereröffnungen des Infarktgefäßes bevorzugt in der mittleren und distalen LAD und in der CX statt, während in der RKA nur in 7 Fällen eine spontane Rekanalisation zu finden war.

Nur bei Hori et al. (29) und Bertrand et al. (3) wurde die Reperusionsrate von LAD und RKA getrennt angegeben. Auch hier war eine Rekanalisation der RKA wesentlich seltener als bei der LAD.

4.2.2. Verteilung und Vorkommen von Kollateralen

4.2.2.1. Kollateralen und Stenosesitz

Das Vorkommen von Kollateralen war in unserer Studie folgendermaßen verteilt: In 35% der Fälle war keine, in 24% nur eine geringe und in 41% eine ausgeprägte Kollateralisation zu finden. Dabei war das Ausmaß der Kollateralisation um so geringer, je weiter distal die Stenose oder der Verschluß lokalisiert war. Diese Beobachtung könnte wie folgt erklärt werden:

- 1) Bei einem Verschluß oder einer hochgradigen Stenose entsteht ein Druckgradient, der zusammen mit Stoffwechselmetaboliten zu einer Induktion von Kollateralenwachstum führt (52,54,55). Beim Vorliegen einer Stenose im distalen Bereich einer Koronararterie entsteht aufgrund des peripher niedrigeren Perfusionsdruckes ein geringerer Druckgradient als bei einer proximalen Stenose. Das bedeutet einen geringeren Anreiz zur Ausbildung von Kollateralen.
- 2) Da bei einer distalen Stenose nur ein kleiner Myokardbezirk schlecht perfundiert wird, werden sich wegen des geringeren Bedarfs und der räumlichen Voraussetzungen nur kleinere Kollateralen bilden, die dann eine Verbindung zwischen kleinen Gefäßen des gutperfundierten und des minderperfundierten Myokards herstellen. Das Versorgungsgebiet dieser Kollateralen ist nur sehr klein und eng begrenzt, da es aufgrund der geringen Größe des poststenotischen Myokardareals bald vom Versorgungsbereich weiterer Kollateralen

begrenzt wird. Kommt es zum Verschuß der Stenose und damit zum Infarkt, so reicht der Blutfluß durch diese kleinen Kollateralen nicht aus, um die größeren Gefäße des poststenotischen Gefäßbetts gut zu füllen. Dies hat zwei Gründe:

a) Die großen Gefäße liegen im Zentrum des betroffenen Myokards und somit am Rand des Versorgungsgebiets von Kollateralen.

b) Durch kleine Kollateralen ist aufgrund ihres hohen Widerstandes nur ein relativ geringer Blutfluß möglich. Im Koronarangiogramm ist dann nur eine geringe oder keine Kollateralisation zu erkennen.

- 3) Bei mittleren und distalen Verschlüssen haben sich, besonders bei Infarkten der LAD, relativ häufig Reperfusionen ereignet (siehe 4.2.1.2.). Mit sinkendem Stenosegrad tritt jedoch eine schnelle Verminderung der Kollateralisation ein (siehe 4.2.2.2.).

Ein Vergleich mit anderen Arbeiten war nicht möglich, da in Bezug auf diesen Punkt keine Angaben gemacht wurden.

Betrachtet man das Ausmaß der Kollateralisierung, je nachdem in welcher Koronararterie der Verschuß bzw. die Stenose lokalisiert war, so stellt man große Unterschiede fest. Im Patienten-gut unserer Studie waren in den meisten Fällen einer Läsion in der RKA ausgeprägte Kollateralen zu finden. Im Falle einer LAD- oder besonders einer CX-Stenose bzw. Verschuß konnte in der Mehrzahl nur eine geringe oder keine Kollateralisation beobachtet werden.

Diese bevorzugte Bildung von Kollateralen bei Läsionen der RKA wurde auch von anderen Autoren beschrieben (3,9,24,25,30,37,59,63,65). Die Zahlenangaben schwanken dabei stark. Sie reichen von 87% der Fälle mit guten Kollateralen bei Hamby et al. (24) bis zu 50% bei Schwartz et al. (59). Diese Unterschiede beruhen im wesentlichen auf zwei Gründen:

- 1) Die Autoren benutzten unterschiedliche Kriterien für die angiographische Beurteilung der Kollateralisation. Hamby et al. (24) forderte eine vollständige Anfärbung des verschlossenen Gefäßes, Helfant et al. (26) verwendete die Anfärbung eines occludierten Gefäßes oder nur die angiographische Darstellung von Kollateralen als Kriterium für eine gute Kollateralisation. Bei Schwartz et al. (59) und Levin (37) mußte der Durchmesser des occludierten Gefäßes bei Anfärbung durch Kollateralen mindestens 1,0 mm betragen.
- 2) Ein Teil der Autoren wählte nur Patienten mit Koronararterienverschlüssen für ihre Studie aus, wie z.B. Hamby et al. (24). Andere nahmen auch Fälle mit 90%iger oder nur 75%iger Stenose, wie z.B. Schwartz et al. (59), in ihre Studie auf.

Da jedoch das Vorkommen von Kollateralen mit sinkendem Stenosegrad sehr rasch abnimmt (siehe 4.2.2.2.), ist mit einem geringeren Prozentsatz für eine gute Kollateralisation zu rechnen, wenn Patienten schon mit 90%iger oder sogar 75%iger Stenose in die Studie aufgenommen wurden.

Für LAD-Stenosen oder -Verschlüsse konnten die meisten Autoren einen höheren Kollateralisationsgrad angeben, als wir in unserem Patientengut beobachten konnten. Die Ursache liegt in der Tatsache, daß bis auf Helfant et al. (26) alle anderen genannten Autoren ihre Studie an Patienten mit Mehrgefäßerkrankungen durchführten. Bei Mehrgefäßerkrankungen ist es mitunter sehr schwer zu entscheiden, ob eine Kollaterale bzw. die ganze Kollateralisation von der LAD zur RKA oder umgekehrt verläuft, da der größte Teil der Kollateralen im Koronarangiogramm nicht sichtbar ist. Zudem ist bei Mehrgefäßerkrankungen mit einer stärkeren Kollateralisierung zu rechnen (26,30).

Eine Erklärung für das bevorzugte Auftreten einer ausgeprägten Kollateralisation bei einer Läsion der RKA ergibt die Betrachtung der Verteilung von Stenosesitz und -grad für die einzelnen Koronararterien:

- 1) In der RKA war in den meisten Fällen eine Occlusion zu finden, während nach Infarkten der LAD und besonders der CX häufig eine spontane Rekanalisation aufgetreten war. Mit sinkendem Stenosegrad nimmt das Ausmaß der Kollateralisation rasch ab. So waren dann bei mittleren und distalen LAD- und bei CX-Läsionen seltener ausgeprägte Kollateralen zu finden (siehe 4.2.1.2. und 4.2.2.2.).
- 2) Zudem waren in der RKA die weitaus meisten Verschlüsse bzw. Stenosen im proximalen Verlauf des Gefäßes lokalisiert, während die Läsionen der LAD und CX überwiegend im mittleren und distalen Gefäßabschnitt zu finden waren. Liegen proximale Occlusionen bzw. Stenosen vor, so bildet sich bevorzugt eine gute Kollateralisation aus (s.o.). Aber auch bei Verschlüssen vergleichbarer Lokalisation zeigte sich eine Bevorzugung der RKA für ausgeprägte Kollateralen. Möglicherweise ist dies auf die geringeren Drucke im rechten Ventrikel zurückzuführen, da diese bei RKA-Stenosen größere Druckdifferenzen zwischen prä- und poststenotischen Gefäßbezirken bedeuten.

4.2.2.2. Kollateralen und Stenosegrad

Betrachtet man das Ausmaß der Kollateralisation in Abhängigkeit vom Stenosegrad, so waren in unserer Studie bei Stenosegraden

unter 90% keine oder nur geringe Kollateralen im Koronarangiogramm zu finden. Eine ausgeprägte Kollateralisation wurde nicht beobachtet. Lag der Stenosegrad zwischen 99 und 100%, so konnte in der Mehrzahl der Fälle eine ausgeprägte Kollateralisation beobachtet werden.

In anderen Studien wurden vergleichbare Zahlen genannt. Berger et al. (2) und Brooks et al. (8) fanden Kollateralen bei über 70%igen Stenosen, Cohn et al. (11) und Harris et al. (30) stellten fest, daß Kollateralen bei Stenosen über 75% auftraten, und Levin (37) beobachtete adäquate Kollateralen erst, wenn der Stenosegrad 90% überstieg. Auch Berger und Brooks beobachteten den weitaus größten Teil der Kollateralen bei über 90%igen Stenosen. In der Studie von Berger war das sogar bei 96% der Patienten der Fall.

Flameng et al. (19) untersuchte an Patienten, die sich einer Bypassoperation unterzogen hatten, intraoperativ die diastolischen poststenotischen Drücke in den Koronararterien und verglich sie mit den systemischen diastolischen Drücken. Erst bei Stenosen über 80% konnte er eine größere Druckdifferenz messen. Unterschritt der Stenosegrad 80%, erreichte der poststenotische Druck 90% des systemischen Drucks. Stenosegrade zwischen 80 und 90% führten zu einer Reduktion auf 57%, Stenosegrade zwischen 90 und 100% verursachten eine Verminderung auf 33% des systemischen Drucks. In der letzten Gruppe lag keine Occlusion vor. In vollständig verschlossenen Gefäßen, die durch Kollateralen versorgt wurden, konnte Flameng einen Druck von 41% des systemischen Drucks messen. Ohne Kollateralen, während kurzfristiger (20 sec) intraoperativer Verschlüsse gemessen, waren es nur 18%.

Diesen Zahlen kann man folgendes entnehmen:

- 1) Wie Schaper et al. (52,54,55) in Hunderversuchen zeigte, führt der Druckgradient an einer Stenose zusammen mit Stoffwechselmetaboliten zu einer maximalen Vasodilatation des poststenotischen Gefäßabschnitts. Die daraus resultierende tangentielle Wandspannung sowie visköse Widerstände und chemische Einflüsse führen zu Kollateralenwachstum. Flameng et al. (19) konnte erst bei Stenosegraden über 80-90% größere Druckdifferenzen messen, die einen Wachstumsreiz für Kollateralen darstellen. In dieser Untergruppe wurde nach Wiedereröffnung eines kurzfristigen Verschlusses des angelegten Grafts ein hyperämischer Blutfluß im Graft gemessen, der höher als der Basalfluß war. Das heißt, in dieser Gruppe war ein O_2 -Defizit eingetreten und saure Stoffwechselmetabolite hatten sich angehäuft. So sind erst bei über 80-90%igen Stenosen die Bedingungen für ein Kollateralenwachstum gegeben.

- 2) Der Druckabfall in Kollateralen, und damit der kollaterale Widerstand, entspricht ungefähr dem Druckabfall und dem Widerstand einer 90%igen Stenose. Die Ursache dafür liegt wahrscheinlich im histologischen Aufbau der Kollateralenwand, der etwa einer Arteriolenwand entspricht (43,52,54, 55).

Da nach einem Myokardinfarkt auch bei einer Versorgung des betroffenen Myokards durch Kollateralen Teile des Muskelgewebes nekrotisch werden und durch Bindegewebe ersetzt werden, besteht im Infarktgebiet ein geringerer Bedarf an Blutversorgung.

Wie stark der Blutfluß vom Bedarf abhängt, zeigt die Studie von Engel et al. (16). Er fand bei Vorliegen einer Akinese eine Einschränkung des Blutflusses auf fast die Hälfte und bei Hypokinese auf drei Viertel des Blutflusses sich normal kontrahierender Wandabschnitte, obwohl keine hämodynamisch wirksame Stenose vorlag.

Tritt eine Rekanalisation ein, so sinkt die Druckdifferenz zwischen prae- und poststenotischem Gefäßbett rasch ab und nimmt dabei kleinere Werte an als bei entsprechenden Stenosen vor Infarkt, da nach Infarkt ein Teil des Gefäßbetts zugrunde gegangen ist, und da aufgrund des niedrigeren Bedarfs in der Narbe nur eine geringe poststenotische Vasodilatation entsteht. Die sinkende Druckdifferenz bei Rekanalisation führt zusammen mit dem geringeren Bedarf dazu, daß der Perfusionsdruck schon bei Stenosegraden von 90% und darunter zu klein wird, um die Kollateralen offen zu halten, da diese aufgrund ihres Wandaufbaus und ihres hohen Widerstands einen hohen Druck für die Perfusion benötigen. Folglich bilden sich die Kollateralen weitgehend zurück.

Diese Überlegungen bieten die Erklärung dafür, warum in unserem Patientengut keine oder nur wenige Kollateralen zu finden waren, wenn eine Rekanalisation nennenswerten Ausmaßes mit Stenosegraden unter 90% eingetreten war.

4.2.3. Koronarangiographische Befunde und Auswurffraktion

4.2.3.1. Auswurffraktion und Stenosesitz

Für die mittlere Auswurffraktion wurde ein Wert von 54,6% errechnet. Eine Beziehung zwischen der Lokalisation des Infarkts in der RKA, LAD oder CX und der Auswurffraktion ergab sich nicht. Die Aussagekraft dieses Ergebnisses ist jedoch dadurch eingeschränkt, daß auf eine weitere Aufteilung der Untergruppen nach Kollateralisationsgrad oder Stenosegrad verzichtet wurde, um für eine sinnvolle statistische Auswertung nicht zu kleine

Fallzahlen zu erhalten.

Andere Autoren berichteten teilweise über abweichende Ergebnisse:

Hori et al. (28) stellte fest, daß bei Inferiorinfarkten eine signifikant höhere Gesamt-CK-Menge als bei Anteriorinfarkten gemessen wurde, wenn Patienten mit Kontraktionsstörungen gleichen Ausmaßes verglichen wurden. Er schloß daraus, daß bei gleicher Infarktgröße im Falle eines Anteriorinfarktes stärkere Kontraktionsstörungen der Ventrikelwand auftreten. Zudem war bei gleicher Gesamt-CK-Menge im Falle eines Anteriorinfarktes die EF niedriger als bei einem Inferiorinfarkt. Angaben über die Signifikanz dieses Unterschieds fehlten. Dem Argument, die CK bei Inferiorinfarkten könne zum Teil auch aus dem rechten Ventrikel stammen, hielten die Autoren entgegen, auch ein Ausschluß von Infarkten proximal des Marginalen Astes der RKA ändere das Ergebnis nicht. Diese Behauptung wurde allerdings nur unzureichend dokumentiert.

Die Ergebnisse der Studie von Hori et al. (28) besitzen aus folgenden Gründen nur bedingte Aussagekraft:

- 1) Im Patientengut waren auch Fälle mit Reinfarkten und Mehrgefäßerkrankungen enthalten, so daß eine Zuordnung der Kontraktionsstörungen zum frischen Infarkt sehr problematisch erscheint.
- 2) Die Ventrikulographie wurde nur monoplan in 30° RAD durchgeführt. Daher ist die Beurteilung der posterolateralen Wandbewegung und der EF bei Inferiorinfarkten nur eingeschränkt möglich.
- 3) Einflüsse von Rekanalisation und Kollateralisation auf die Wandbewegungsstörungen wurden nicht berücksichtigt.
- 4) Die Fallzahl von 34 Patienten ist für eine differenzierte statistische Auswertung sehr gering.
- 5) Die Gesamt-CK als exaktes Maß für die Infarktgröße ist eine unsichere Größe.

Dahlström et al. (12) beobachtete bei Anteriorinfarkten eine signifikant geringere EF und einen signifikant höheren EDP als bei Inferiorinfarkten. Für die Arbeit gelten fast die gleichen Vorbehalte, wie für die Studie von Hori et al. (28):

Es fehlt ein Ausschluß von Mehrgefäßerkrankungen, Einflüsse von Spontanrekanalisation und Kollateralen wurden nicht berücksichtigt, die Fallzahl ist noch kleiner (22 Patienten).

Miller et al. (39) hingegen konnte beim Vergleich von Anterior- und Inferiorinfarkten keine größeren Unterschiede der EF und sonstiger Herzfunktionsparameter feststellen, falls jeweils gleich schwere Kontraktionsstörungen vorlagen. Auch diese Arbeit zeigt ähnliche Mängel wie die Studien von Hori und Dahlström.

Da auch bei uns der Stenosegrad und die Kollateralisation in Bezug auf diese Fragestellung nicht berücksichtigt wurden, ist die Frage, ob der Sitz des Verschlusses bzw. der Stenose in der RKA, LAD oder CX einen Einfluß auf die Ventrikelfunktionsstörungen nach Infarkt besitzt, hier nicht zu klären.

Nach Aufteilung des Patientenguts in Untergruppen, die sich nach dem Ausmaß der Kollateralisierung und dem Stenosegrad unterscheiden, konnten wir eine signifikant geringere Auswurffrac-tion beobachten, falls der Sitz des Verschlusses bzw. der Stenose proximal lag. Diese Abhängigkeit der EF vom Sitz der Läsion trat nur dann auf, wenn weder ausgeprägte Kollateralen noch eine nennenswerte Rekanalisation zu finden waren. Das bedeutet, daß im Falle eines Myokardinfarkts diese beiden Vorgänge möglicherweise einen so großen Teil des Herzmuskels, der dem Unterschied an Muskelmasse zwischen einem proximalen und mittleren Infarkt entspricht, vor dem Untergang bewahren könnten. Näheres zu diesem Punkt siehe 4.2.3.2. und 4.2.3.3..

Die Lokalisation der Läsion im mittleren oder distalen Teil des Koronargefäßes verursachte überraschenderweise keine Unterschiede in der Auswurffrac-tion.

Für dieses Ergebnis könnte die Kombination aus drei Faktoren verantwortlich sein:

- 1) Die Differenz an betroffener Muskelmasse, je nachdem ob sich ein distaler oder mittlerer Infarkt ereignete, ist kleiner als die Differenz zwischen einem proximalen und mittleren Infarkt. Daraus folgt, daß die Unterschiede in der Einschränkung der Globalfunktion und so auch der EF geringer sind. Aufgrund von Ungenauigkeiten bei der Berechnung der EF und der Streuung der Einzelwerte sind Unterschiede dann möglicherweise nicht mehr darstellbar.
- 2) Im Tierversuch wurde gezeigt, daß gesundes Myokard nach einem Infarkt seine Kontraktionskraft kompensatorisch steigert und die Globalfunktion wieder verbessert wird (52). Auch beim Menschen wurden Hypertrophie und Änderungen der EF nach Infarkt beobachtet (40,62). Das heißt, der an sich schon geringere Unterschied in der Globalfunktion zwischen mittlerem und distalem Infarkt würde durch diese Mechanismen weiter verkleinert werden und könnte unter Berücksichtigung der in Punkt eins genannten Gründe nicht mehr dargestellt werden. Hierfür spricht auch, daß bei mittleren und distalen Infarkten für die Auswurffrac-tion Werte berechnet wurden, die bereits im unteren Normbereich liegen.
- 3) Kumpuris et al. (35) zeigte in seiner Studie, daß der Sitz der Läsion nur in der LAD signifikante Einflüsse auf die EF ausübte. Im Falle eines Infarkts der RKA konnte er für die

EF keine Unterschiede je nach Sitz der Läsion feststellen. Hori et al. (27) beobachtete ebenfalls, daß der Sitz der Stenose bzw. des Verschlusses keine Einflüsse auf die Zahl der akinetischen Segmente, die EF, die Gesamt-CK und damit auf die Größe eines Infarkts der RKA ausübte. Er fand eine Übereinstimmung der freigesetzten CK-Menge mit der Größe des Perfusionsgebiets der RKA. Signifikante Unterschiede der Auswurffraktion bestanden jedoch nicht.

Da aufgrund der Aufteilung des Patientenguts nach Kollateralen und Stenosegrad bereits kleine Untergruppen entstanden waren, wurde in unserer Studie bei Untersuchung dieser Frage auf die Unterscheidung verzichtet, ob der Sitz der Läsion in der LAD, CX oder RKA lag. Die daraus resultierende Einbeziehung von nicht unterschiedlichen EF-Werten bei Infarkten der RKA könnte dazu geführt haben, daß geringe Unterschiede der EF zwischen distalem und mittlerem Infarkt nicht mehr zu erfassen waren, insbesondere, wenn auch die geringe Differenz der Muskelmasse (Punkt 1) und die kompensatorische Steigerung der Kontraktionskraft (Punkt 2) mitberücksichtigt wird.

Ein weiterer Vergleich mit der Arbeit von Hori et al. (27) zeigt, daß Hori bei unterschiedlichen Infarktlokalisationen in der LAD, die er in einen proximalen und distalen Teil aufgliederte, zwar signifikante Unterschiede in der freigesetzten Gesamt-CK und dem Ausmaß der Kontraktionsstörungen feststellte, aber in Bezug auf die EF war der Unterschied nicht signifikant. Eine mögliche Erklärung dieses Ergebnisses könnte in der geringen Fallzahl sowie dem Vorkommen von Mehrgefäßerkrankungen liegen, da höhergradige Stenosen unabhängig von einem Infarkt eine Verminderung der EF bewirken können (40). Auch wurde der Einfluß von Kollateralen auf das Ergebnis unzureichend berücksichtigt. Kumpuris et al. (35) dagegen konnte mit einer EF von 56% bei distalen, 46% bei mittleren und 38% bei proximalen Stenosen bzw. Verschlüssen der LAD jeweils signifikante Unterschiede feststellen. Seine Einteilung in proximal, mittel und distal entsprach nicht der von uns gewählten Einteilung. Er definierte: proximal: Sitz der Läsion zwischen Abgang der LAD und erstem Septalast; mittel: Sitz der Läsion zwischen erstem Septalast und erstem Diagonalast; distal: Sitz der Läsion nach dem ersten Diagonalast. Wir unterschieden zwischen mittlerem und distalem Sitz, je nachdem, ob die Läsion peripher des zweiten Diagonalasts lag oder nicht. Hori et al. (27) zeigte, daß bei einem Verschluß des ersten Diagonalasts ein relativ großer Infarkt entsteht. Dieses Erkenntnis bietet eine mögliche Erklärung für den großen Unterschied in der EF zwischen einem mittel und distal gelegenen Infarkt in der Arbeit von Kumpuris.

Auch Brooks et al. (8), der die Ventrikelfunktion in Abhängigkeit vom Stenosesitz an Patienten mit Eingefäßerkrankungen der LAD untersuchte, fand einen signifikanten Unterschied in der EF zwischen mittleren und distalen Stenosen. Er benützte die selbe Unterteilung der LAD wie Kumpuris. Zwischen proximalen und mittleren Stenosen beobachtete er jedoch keine Veränderung der Auswurffrac-tion. Da weder Kumpuris noch Brooks Einflüsse von Kollateralisierung und Stenosegrad berücksichtigten, könnten die verschiedenen Ergebnisse ein Zeichen für die aus diesem Grund geringere Aussagekraft der beiden Studien sein, denn auch bei unseren Zahlen wurde das Ergebnis erst nach Berücksichtigung dieser beiden Faktoren deutlich. Ein weiterer Nachteil ist darin zu sehen, daß Brooks auch Patienten ohne Infarkt in seine Studie aufnahm.

Abschließend kann festgestellt werden, daß das Literaturstudium zu dieser Frage keine eindeutige Antwort ermöglichte und keine eindeutige Bestätigung unserer Resultate erbrachte. Nach Berücksichtigung von Stenose- und Kollateralisationsgrad scheint jedoch sicher zu sein, daß der Sitz der Stenose bzw. des Verschlusses proximal eine verminderte Auswurffrac-tion und Globalfunktion zur Folge hat. Möglicherweise ist dies bei Infarkten der RKA nicht der Fall.

4.2.3.2. Auswurffrac-tion und Stenosegrad

Erst nach dem Vergleich der Untergruppen mit gleicher Kollateralisation zeigte sich, daß eine Spontanrekanalisation mit Stenosegraden unter 90% eine signifikante Begrenzung der Ventrikelfunktionsstörungen nach Infarkt verursachte. Das Ergebnis wurde durch das Fehlen oder die Existenz geringer Kollateralen nicht beeinflusst. Fälle mit einem Stenosegrad unter 90% und ausgeprägten Kollateralen gab es nicht. Der Grund besteht darin, daß sich Kollateralen bei Stenosegraden unter 90% wieder zurückbilden (siehe 4.2.2.2.). Auch der Stenosesitz beeinflusste das Ergebnis. Nur bei einer stärkeren Rekanalisation eines proximalen Verschlusses wurden signifikant höhere Werte für die Auswurffrac-tion gefunden.

Hori et al. (27) konnte in seiner Studie auch bei Berücksichtigung des Stenosesitzes keinen Einfluß einer spontanen Reperfusion auf das Ausmaß der Kontraktionsstörungen nach Infarkt nachweisen. Für das Ergebnis von Hori könnten niedrige Fallzahlen in den Untergruppen sowie methodische Fehler verantwortlich sein. So wurden z.B. Auswirkungen der Kollateralisierung auf die EF nur ungenügend und der Einfluß von Mehrgefäßerkrankungen über-

haupt nicht berücksichtigt.

Auch Bertrand et al. (3) konnte keinen Einfluß einer Rekanalisation nach Infarkt auf EF, EDP oder Kontraktionsstörungen feststellen. In den Fällen mit Rekanalisation wurde über Spasmen als Infarkursache diskutiert. Für das Ergebnis sind vermutlich methodische Schwächen der Arbeit verantwortlich. Es wurde nicht berücksichtigt, inwieweit Reinfarkte mit sicher schlechter Ventrikelfunktion aufgetreten waren. Die Verteilung von Mehrgefäß-erkrankungen wurde nur ungenügend beachtet und führte zu großen Unsicherheiten. So waren die Autoren beim Vorliegen von Inferiorinfarkten in 25% der Fälle nicht in der Lage zu entscheiden, ob Läsionen der CX oder der RKA für den Infarkt verantwortlich waren. Die Ventrikulographie war monoplan in 30° RAD durchgeführt worden, so daß eine Beurteilung der posterolateralen Wand und die Berechnung der EF bei Inferiorinfarkten nur eingeschränkt möglich war. Desweiteren wurden Einflüsse der Lokalisation der Läsion auf das Ergebnis nicht beachtet. In unserer Arbeit waren die Auswirkungen des Stenosegrades erst nach Berücksichtigung des Stenosesitzes deutlich erkennbar gewesen.

Betriu et al. (4) konnte an 259 Patienten mit einem ein Monat alten Myokardinfarkt zeigen, daß Stenosegrade über 90% mit einer signifikant niedrigeren EF und mit einem signifikant größeren Ausmaß an Kontraktionsstörungen verbunden waren. In 3% der Fälle war ein unauffälliges Koronarangiogramm zu finden, bei 7% betrug der Stenosegrad weniger als 50%. Hierbei handelte es sich um jüngere Patienten. Die Autoren vermuteten, daß in diesen Fällen ein Koronarspasmus die Ursache des Infarkts gewesen sei. Über die gute Qualität der Studie wurde bereits referiert (siehe 4.1.1.1.).

Die Bedeutung von Spasmen in der Infarktentstehung ist unklar. Vor allem wie oft sie auftreten und in welchem Ausmaß sie zur Gefäßocclusion beitragen, ist umstritten. Während Oliva und Breckenridge (44,45) sie für eine häufige Ursache des Myokardinfarkts ansahen, war in den jüngsten Lysestudien durch intrakoronare Nitratgabe nur selten eine Wiedereröffnung des Infarktgefäßes möglich (21,46,60).

Da in unserem Patientengut die Herzkatheteruntersuchung im Durchschnitt erst acht Wochen nach Infarkt durchgeführt wurde, ist eine Stellungnahme zu diesen Fragen nicht möglich.

Bei Betrachtung unserer Zahlen fällt auf, daß der Stenosegrad einer mittleren oder distalen Stenose nicht mit Unterschieden der EF verbunden war. Hierfür können mehrere Faktoren ursächlich sein:

- 1) Wie schon in Punkt 4.2.3.1. ausführlich dargelegt, ist bei mittleren und distalen Infarkten ein kleinerer Myokardbe-

zirk mit geringerer Muskelmasse betroffen, sodaß in Verbindung mit der kompensatorischen Steigerung der Kontraktionskraft größere Unterschiede in der EF unwahrscheinlich sind.

- 2) De Wood et al. (14) zeigte, daß vier Stunden nach akutem Myokardinfarkt bei 87%, nach vier bis sechs Stunden bei 85%, nach sechs bis zwölf Stunden bei 68% und nach 12 bis 24 Stunden bei 65% der Patienten Verschlüsse im Koronarangiogramm zu finden waren. Bertrand et al. (3) fand 15 Tage nach Infarkt noch bei 53% der Patienten Verschlüsse.

Aus diesen Zahlen kann man ersehen, daß spontane Rekanalisationen hauptsächlich sehr rasch nach dem Gefäßverschluß stattfinden. Manche erfolgen jedoch mit Sicherheit zu einem Zeitpunkt, zu dem der größte Teil oder das gesamte betroffene Myokard bereits irreversibel geschädigt ist. In diesem Fall ist keine Änderung der Globalfunktion und der EF zu erwarten. Da mit dem Koronarangiogramm keine Aussagen über den Zeitpunkt der Rekanalisation möglich sind, konnten die Patienten nicht erkannt werden, bei denen die Rekanalisation spät stattfand und deshalb nicht zu einer Verbesserung der EF führte. Sie konnten daher nicht aus der Gruppe mit 75-90%igen Stenosen ausgeschlossen werden. Das bedeutet schlechtere Werte für die EF in dieser Gruppe und führt dazu, daß bei mittlerem und distalem Sitz des Infarkts keine Unterschiede der Auswurfraction in Bezug auf den Stenosegrad feststellbar waren.

Die in Punkt zwei referierten Überlegungen stellen zudem einen Grund dar, warum der Effekt einer nennenswerten Spontanrekanalisation auch bei proximaler Lokalisation der Stenose unterschätzt werden kann.

Dieser Unterschätzung wirkt eine mögliche Überbewertung der positiven Einflüsse einer Spontanrekanalisation auf die EF entgegen, da eine Überlagerung der Wirkungen von Kollateralen und Wiedereröffnung des Infarktgefäßes nicht auszuschließen ist:

Zum Zeitpunkt des Infarkts können ausgeprägte Kollateralen einen Teil des Myokards vor dem Untergang bewahrt haben und für andere Teile eine längere Überlebenszeit bewirkt haben. Eine nachfolgende Rekanalisation könnte dann den Infarkt in seiner Größe wesentlich stärker begrenzen als bei Fehlen von Kollateralen. Da sich Kollateralen nach einer Rekanalisation mit Stenosegraden unter 90% weitgehend zurückbilden, ist es retrospektiv nicht mehr möglich festzustellen, ob die gute EF auf einer Kombination von Rekanalisation und guter Kollateralisation, oder alleine auf der spontanen Reperfusion des Infarktgefäßes beruht.

Abschließend kann festgestellt werden, daß die Wiedereröffnung des Infarktgefäßes einen wichtigen Mechanismus darstellt, der

nach einem Infarkt zu einer Verminderung der Ventrikelfunktionsstörungen führen kann.

Aus oben genannten Gründen ist dies nur bei proximaler Lokalisation der Läsion darstellbar. Hier hatte eine spontane Rekanalisation zu einer Verbesserung der EF von 39,9% auf 58,0% bei geringen Kollateralen bzw. von 43,5% auf 58,5% bei fehlenden Kollateralen geführt.

4.2.3.3. Auswurffraktion und Kollateralen

Eine ausgeprägte Kollateralisierung war im Falle einer 99-100%igen Stenose mit einer signifikant besseren Auswurffraktion verbunden. Bei Stenosegraden unter 90% bilden sich die Kollateralen zurück, und in dieser Patientengruppe waren daher nur noch geringe oder keine Kollateralen zu finden (siehe 4.2.2.2.). So konnten die Auswirkungen von ausgeprägten Kollateralen nur an Patienten untersucht werden, bei denen keine nennenswerte Rekanalisation stattgefunden hatte.

Wie bereits schon bei der Untersuchung der Auswirkungen des Stenosegrades auf die EF konnte auch für die Kollateralisation nur bei proximalem Sitz der Stenose bzw. des Verschlusses ein positiver Effekt auf die Auswurffraktion festgestellt werden.

Hier sind ebenfalls die bei einem mittleren und distalen Infarkt geringere Muskelmasse und die kompensatorische Hypertrophie des gesunden Myokards mit den daraus folgend nur kleinen Änderungen der EF als Gründe zu vermuten. Eine genaue Erörterung dieser beiden Punkte erfolgte bereits in Kapitel 4.2.3.1. und 4.2.3.2.. Zwischen der Untergruppe ohne Kollateralen und der Untergruppe mit geringen Kollateralen zeigten sich nach Berücksichtigung der Einflüsse von Stenosegrad und Stenosesitz keine Unterschiede in der Auswurffraktion. Hierfür sind drei Ursachen denkbar:

- 1) Die Beurteilung der Kollateralisation mit Hilfe der Koronarangiographie ist so unsicher, daß nur eine angiographisch ausgeprägte Kollateralisation mit einer höheren EF verbunden ist (siehe 4.1.3.).
- 2) Die Kollateralisation wurde als gering bewertet, falls sich die verschlossene oder stenosierte Koronararterie nur langsam und unvollständig bei Darstellung der jeweils anderen Koronararterie anfärbte (siehe 2.4.2.). Berücksichtigt man die Tatsache, daß Kollateralen dem Blutfluß einen sehr hohen Widerstand entgegensetzen (18,52), so könnten die von uns gewählten Kriterien für eine geringe Kollateralisation so enggesteckt sein, daß nur Patienten mit Kollateralen, die keinen nennenswerten Beitrag zur Versorgung des infar-

zierten Myokards leisten, in die Gruppe mit geringer Kollateralisierung aufgenommen wurden. In diesem Fall ist im Vergleich zu der Gruppe ohne Kollateralen keine bessere Globalfunktion und damit auch keine höhere EF zu erwarten.

- 3) Die Auswurffrac-tion ist ein Parameter für die Globalfunktion des Ventrikels. Das heißt, Unterschiede bei Funktionsstörungen in begrenzten Teilen des Myokards müssen eine bestimmte Größe und Stärke aufweisen, damit Änderungen der EF auftreten. Möglicherweise bewirkt eine geringe Kollateralisierung nur kleine Verbesserungen der lokalen Funktionsstörungen, sodaß keine meßbare Änderung der EF erfolgt.

Dieser Punkt ist auch bei den Kapiteln 4.2.3.1. und 4.2.3.2. zu bedenken.

Wie schon in Kapitel 4.1.1.1. beschrieben, kommen verschiedene Studien in Bezug auf die vorliegende Fragestellung zu den unterschiedlichsten Ergebnissen:

Levin (37), Williams et al. (65), Schwartz et al. (59), Brooks et al. (8) und Betriu et al. (4) konnten signifikant höhere Werte für die EF und ein signifikant geringeres Ausmaß an Kontraktions- und Segmentbewegungsstörungen feststellen, falls adäquate Kollateralen existierten. Insbesondere die Arbeiten von Betriu et al. (4) und Williams et al. (65) sind hervorzuheben.

Der Vorteil dieser beiden Studien liegt darin, daß beide Autoren nur Patienten mit akutem Infarkt in ihre Studien aufgenommen hatten. Die Herzkatheteruntersuchung erfolgte bei Williams 15 Tage nach Infarkt, bei Betriu vier Wochen nach Infarkt. Das bedeutet, daß in den Studien auch Patienten untersucht wurden, die zu einem späteren Untersuchungstermin möglicherweise bereits verstorben wären. Dies gilt vor allem für die Patienten ohne Kollateralen (64). Bei Williams betrug die Mortalität während des Klinikaufenthalts in der Untergruppe ohne bzw. ohne adäquate Kollateralen 57%, während kein Patient mit guten Kollateralen starb. Gründe für diese hohe Mortalität wurden nicht näher diskutiert, doch war in dieser Gruppe auch die Häufigkeit eines kardiogenen Schocks sehr hoch. Man kann vermuten, daß diese Patienten aufgrund des Fehlens einer adäquaten Kollateralisation eine sehr schlechte Herzfunktion hatten. Erst im Vergleich zu ihnen zeigt sich die volle funktionelle Kapazität von Kollateralen. Studien, in denen die Herzkatheteruntersuchung erst Monate nach dem Infarkt erfolgte, müssen folglich den Effekt einer ausgeprägten Kollateralisation unterschätzen.

Dies ist auch in unserer Studie der Fall. Die Herzkatheteruntersuchung fand bei unseren Patienten im Durchschnitt acht Wochen nach Infarkt statt.

über die Qualität der genannten Studien wurde bereits referiert (4.1.1.1.).

Interessant ist auch die Studie von Kolibash et al. (33). Er stellte ein signifikant geringeres Vorkommen und Ausmaß an Kontraktionsstörungen fest, wenn trotz Verschuß keine Ruheperforationsdefizite im Szintigramm vorhanden waren. Die Blutversorgung mußte durch Kollateralen erfolgt sein, da Koronararterienverschlüsse vorlagen. Das heißt, Kollateralen können so stark ausgeprägt sein, daß Ruheperforationsdefizite verhindert werden können. Dann bestehen auch geringere Ventrikelfunktionsstörungen. Kolibash et al. (33) konnte jedoch keine Beziehung zwischen dem Ausmaß der Ruheperforationsstörungen und der angiographisch sichtbaren Kollateralisierung feststellen. Dafür könnten zwei Gründe verantwortlich sein:

- 1) Bei einem Teil der Patienten waren mehrere Koronararterien stenosiert oder verschlossen. Bei Mehrgefäßerkrankungen ist die angiographische Beurteilung der Kollateralisierung sehr schwierig. Insbesondere wenn Kollateralen von hochgradig stenosierte Gefäßen ausgehen, ist ihre funktionelle Kapazität eingeschränkt und angiographisch fast nicht zu beurteilen (2).
- 2) Kolibash et al. (33) berücksichtigte bei der angiographischen Bewertung der Kollateralisation nicht die Zeit, in der die Anfärbung des verschlossenen Gefäßes erfolgte. Diese Zeit ist jedoch zur Beurteilung der Kollateralisation wichtig (15).

Helfant et al. (26), Cohn et al. (11), Lavine et al. (36) und Carroll et al. (9) konnten keine Beziehung zwischen Kollateralisierung und Auswurfraction oder Segmentbewegungsstörungen feststellen.

Es fällt auf, daß diese Autoren mit Ausnahme von Helfant et al. (26) als Aufnahmekriterium eine 75%ige oder höhergradige Stenose wählten. Folglich sind auch Patienten ohne Infarkt und ohne Verschuß im Patientengut dieser Arbeiten enthalten. Solche Patienten haben geringere Kontraktionsstörungen und Einschränkungen der Ventrikelfunktion, besonders dann, wenn der Stenosegrad nur 75% beträgt. Bei Vorliegen einer 75%igen Stenose ist jedoch nur selten mit Kollateralen zu rechnen (siehe 4.2.2.2.). Da das Patientengut bei keinem Autor in Bezug auf den Stenosegrad in vergleichbare Untergruppen aufgeteilt worden war, sind in der Vergleichsgruppe ohne Kollateralen viele Patienten mit niedrigeren Stenosegraden und nur geringen Ventrikelfunktionsstörungen zu erwarten, während in der Gruppe mit adäquaten Kollateralen mehr Patienten mit hochgradigen Stenosen und Myokardinfarkt zu erwarten sind. Das hat zur Folge, daß der Effekt von guten Kollatera-

len nicht mehr feststellbar ist. Bei den meisten Arbeiten fehlten auch Angaben über die Vergleichbarkeit der Untergruppen, insbesondere bezüglich der Häufigkeit von Mehrgefäßerkrankungen und Infarkten. Beides sind Faktoren, die zu stärkeren Kontraktionsstörungen führen. Nur Lavine et al. (36) gab Zahlen über Häufigkeit und Verteilung von Mehrgefäßerkrankungen und Myokardinfarkten an. Anhand dieser Angaben ist dann auch zu erkennen, wie sehr eine ungleiche Verteilung dieser beiden Faktoren das Ergebnis verfälschen kann. In seiner Arbeit waren in der Gruppe mit Kollateralen fast dreimal so viele Patienten mit Infarkt und signifikant häufiger Patienten mit Mehrgefäßerkrankungen vertreten. Diese fehlende Vergleichbarkeit mit der Untergruppe ohne Kollateralen führte dazu, daß Lavine et al. (36) in der Gruppe mit adäquaten Kollateralen ein signifikant stärkeres Ausmaß an Kontraktionsstörungen fand.

Nur Helfant et al. (26) beschränkte sich auf Eingefäßerkrankungen. Sein Aufnahmekriterium war eine über 90%ige Stenose im Koronarangiogramm. Auch bei ihm waren also Patienten ohne Infarkt oder Verschuß mit vergleichsweise geringen Kontraktionsstörungen in der Studie enthalten. Da ja Kollateralen um so wahrscheinlicher sind, je höher der Stenosegrad ist, sind diese Patienten vermutlich wie bei den anderen Arbeiten in der Gruppe ohne Kollateralen gehäuft zu finden. In der sehr unzureichenden Beurteilung der Kollateralisation ist eine weitere Ursache zu sehen, warum Helfant et al. (26) zwischen Kollateralen und Kontraktionsstörungen keine Beziehung finden konnte. Für Helfant war allein schon die angiographische Darstellung von Kollateralen ausreichend, um eine adäquate Kollateralisation anzunehmen. Das heißt, auch Patienten mit einer Kollateralisation, die in unserer Arbeit als gering bewertet worden wäre, sind bei Helfant in der Untergruppe mit adäquaten Kollateralen eingeordnet.

Abschließend kann festgestellt werden, daß Kollateralen nach Infarkt das Ausmaß von Ventrikelfunktionsstörungen signifikant begrenzen. Dieses Ergebnis konnte von anderen Autoren bestätigt werden. Die Arbeiten derjenigen Autoren, die keine Beziehung zwischen Kollateralen und Ventrikelfunktionsstörungen finden konnten, zeigen deutliche methodische Schwächen, die ihre Aussagekraft erheblich einschränken.

4.2.4. Kollateralen und Infarkt

In der Literatur wurden immer wieder Fälle beschrieben, in denen kein Myokardinfarkt eingetreten war, obwohl zum Teil mehrere Koronararterien verschlossen waren. Bei der Mehrzahl der Patienten

war dann eine sehr gute Kollateralisation zu finden (8,15,24,58, 59,63).

In unserer Studie hatten elf Patienten keinen Infarkt erlitten. Neun von ihnen zeigten im Koronarangiogramm einen Verschuß, zwei eine 99%ige Stenose. Nur bei einem Patienten, der eine distale CX-Stenose hatte, waren keine Kollateralen zu finden, während alle anderen eine ausgeprägte Kollateralisation besaßen. Insgesamt hatten 47 Patienten ausgeprägte Kollateralen. Das heißt, ausgeprägte Kollateralen hatten nicht nur in Einzelfällen, sondern bei über 20% der Patienten einen Infarkt verhindert.

Eng et al. (15) konnte bei 31 von 184 Patienten einen Koronararterienverschuß ohne Infarkt nachweisen. Im Szintigramm dieser 31 Patienten traten keine Ruheperfusionsdefizite auf, sodaß eine ausreichende Kollateralisierung anzunehmen ist. Eng beschrieb, daß der szintigraphisch gemessene Blutfluß gut mit der angiographisch sichtbaren Kollateralisation korrelierte, falls die Zeit berücksichtigt wurde, in der sich die verschlossenen Gefäße darstellen ließen.

Hamby et al. (24) konnte nur in 34% der Fälle mit LAD-Verschuß und in 50% der Fälle mit isoliertem RKA-Verschuß ein Infarkt-EKG finden, wenn die Patienten gute Kollateralen besaßen.

Bei Schwartz et al. (59) hatten sogar nur 20% der Patienten mit Koronararterienverschuß und ausgeprägten Kollateralen einen Infarkt.

Kolibash et al. (33) untersuchte nur Patienten, die unter Belastung über AP klagten und im Koronarangiogramm mindestens einen Verschuß einer Koronararterie zeigten. Traten szintigraphisch keine Ruheperfusionsstörungen auf, so war nur bei 12% der Fälle ein Myokardinfarkt zu finden, während Ruheperfusionsstörungen zu 62% mit einem Infarkt verbunden waren. Da Kolibash für die angiographische Bewertung der Kollateralisation unzureichende Kriterien wählte, konnte er keine Beziehung zwischen szintigraphischen Befunden und der angiographisch sichtbaren Kollateralisation finden (siehe 4.2.3.3.).

Die Studien von Kolibash et al. (33) und Eng et al. (15) zeigen deutlich, daß Kollateralen, die einen Blutfluß ermöglichen, der nicht zu Ruheperfusionsdefiziten führt, in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle einen Infarkt verhindern können. Auch bei einer geringer ausgeprägten Kollateralisation, die Ruheperfusionsdefizite nicht mehr verhindern konnte, war in fast 40% der Fälle kein Infarkt aufgetreten.

Verhindern ausgeprägte Kollateralen nach Koronararterienverschuß einen Infarkt, so wird der Patient nur eine AP als Symptom angeben. Das heißt, nur an einem Patientengut, das aufgrund

von AP einer Herzkatheteruntersuchung unterzogen wurde, können die funktionellen Möglichkeiten von Kollateralen in ihrem ganzen Ausmaß studiert werden. In den Studien von Eng, Hamby, Kolibash und Schwartz waren die Patienten aufgrund einer AP der Herzkatheteruntersuchung zugeführt worden, während in unserer Studie die meisten Patienten einen Infarkt erlitten hatten. Das heißt, viele Patienten mit Gefäßverschluß, die infolge einer guten Kollateralisierung keinen oder nur einen sehr kleinen Infarkt erlitten hatten, sind in unserer Studie nicht enthalten. Darin ist die Ursache für die im Vergleich zu anderen Arbeiten geringe Zahl von Patienten mit einer ausgeprägten Kollateralisation ohne Infarkt zu sehen.

Folglich wurde hier, und auch in anderen Arbeiten, die Patienten mit einem akuten Infarkt untersuchten, die Funktion der Kollateralen unterschätzt.

4.2.5. Vergleichbarkeit der Untergruppen

4.2.5.1. Häodynamische Herzgrößen mit Wirkung auf den Blutfluß durch Kollateralen und Stenosen

Um die Aussagekraft der bisher erarbeiteten Ergebnisse beurteilen zu können, muß die Vergleichbarkeit der Untergruppen untersucht werden. Faktoren, die Einflüsse auf die Ventrikelfunktion ausüben, können bei gehäuftem Auftreten in der einen oder anderen Untergruppe die Ergebnisse beeinträchtigen oder verfälschen. Hier sind hauptsächlich solche Faktoren zu nennen, die

- 1) den Blutfluß durch Stenosen und Kollateralen beeinflussen und so eine Wirkung auf die Ventrikelfunktion ausüben,
- 2) einen direkten Einfluß auf die Leistung des Myokards besitzen.

Im Tierversuch wurden drei wichtige häodynamisch wirksame Größen mit Wirkung auf den Blutfluß durch Kollateralen und Stenosen gefunden (10,18,50,52,66). Es handelt sich dabei um den linksventrikulären enddiastolischen Druck (EDP), den Perfusionsdruck und die Herzfrequenz.

4.2.5.1.1. Linksventrikulärer enddiastolischer Druck

Der linksventrikuläre enddiastolische Druck (EDP) bestimmt neben Wanddicke und Ventrikelgröße die Wandspannung der Ventrikelwand. Da endokardial der EDP wirkt, während epikardial die zum Teil negativen intrathorakalen Drücke wirksam sind, besteht ein Druckgradient quer zur Wand. Das bedeutet, intramural und besonders subendokardial verlaufende Gefäße werden einem höheren extravasalen Druck ausgesetzt. Da nach höhergradigen Stenosen und in einem durch Kollateralen versorgten Gefäßbett aufgrund der eingeschränkten Blutversorgung eine maximale Vasodilatation besteht, können extravasale Druckschwankungen nicht ausgeglichen werden. Das heißt, ein höherer EDP führt zu einem Druckanstieg im poststenotischen bzw. durch Kollateralen versorgten Gefäßbett. Die daraus resultierende Verminderung der Druckdifferenz zwischen prä- und poststenotischen Gefäßabschnitten verursacht eine Verringerung der Perfusion. Wyatt et al. (66) zeigte, daß Segmentbewegungsstörungen und damit die Ventrikelfunktion direkt vom Perfusionsdruck abhängen.

Die Abhängigkeit des Blutflusses von dem EDP konnte in Versuchen mit Hunden nachgewiesen werden.

Flameng et al. (18), Cohen et al. (10), Russel et al. (50), Schaper und Wüsten (52) konnten zeigen, daß der Blutfluß in Myo-

kardbezirken, die durch Kollateralen versorgt wurden, intramural und besonders subendocardial stark eingeschränkt ist. Russel und Schaper beobachteten, daß, unabhängig vom Perfusionsdruck, der Blutfluß und der Widerstand in diesen Myokardbezirken direkt vom Druck im Ventrikel abhängig ist. Unter Berücksichtigung der Tatsache, daß in tieferen Myokardschichten nur in der Diastole ein Blutfluß stattfindet, folgt daraus, daß der Blutfluß durch Kollateralen und in dem von ihnen versorgten Myokard stark vom EDP abhängig ist.

Im menschlichen Herzen ist die Wirkung des EDP auf den Blutfluß noch stärker ausgeprägt, da hier die Mehrzahl der Kollateralen im Gegensatz zum Hund intramural und subendocardial verläuft (43).

In unserem Patientengut traten keine statistisch signifikanten Unterschiede in Bezug auf den EDP zwischen den einzelnen Untergruppen auf. In der Patientengruppe ohne Kollateralen und mit proximaler 99-100%iger Stenose war eine nicht signifikant höhere EDP zu finden, die eine Minderung der EF verursacht haben könnte. Eine Überschätzung des Effekts einer nennenswerten Rekanalisation ist jedoch sehr unwahrscheinlich, da in der Gruppe mit geringen Kollateralen und proximalem Stenosesitz der EDP bei Patienten mit und ohne Rekanalisation nahezu identische Werte aufwies. Gerade in dieser Gruppe war die Wirkung der Rekanalisation mit Stenosegraden unter 90% auf die EF am deutlichsten zu sehen.

Auch eine Überschätzung des Effekts von Kollateralen durch die etwas höhere EDP in der Untergruppe ohne Kollateralen mit 99-100%iger Stenose ist unwahrscheinlich, da zwischen den beiden Untergruppen, in denen der Einfluß von Kollateralen auf die EF am deutlichsten zu sehen ist, keine Unterschiede in Bezug auf den EDP bestehen.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, eine Beeinflussung der Ergebnisse durch Unterschiede des EDP besteht nicht.

4.2.5.1.2. Linksventrikulärer systolischer Druck

Ein weiterer Faktor, der eine direkte Wirkung auf den Blutfluß durch Kollateralen und Stenosen und damit auf die Kontraktionsfähigkeit des Myokards ausübt, ist der Perfusionsdruck (66). Der Perfusionsdruck wird direkt durch den Mitteldruck in der Aorta bestimmt, wie Flameng et al. (18) im Tierversuch zeigen konnte. Er beobachtete, daß der Blutfluß im koronaren Gefäßbaum linear vom mittleren Aortendruck abhängt.

Da die Messung des RR keine exakten Werte erbringt, wurde der direkt gemessene linksventrikuläre systolische Druck (LSP) als Indikator für den Perfusionsdruck gewählt.

Ein Vergleich der Untergruppen bezüglich des systolischen linksventrikulären Drucks zeigt, daß in der Gruppe mit 99-100%iger proximaler Stenose und geringen Kollateralen mit 119,5 mm Hg ein geringerer Wert auftrat, als in den Vergleichsgruppen mit niedrigerem Stenosegrad (131,3 mm Hg) bzw. mit ausgeprägten Kollateralen (132,7 mm Hg). In dieser Gruppe wurde mit 39,9% auch die niedrigste EF berechnet. Der geringe LSP bedeutet hier ein niedrigeres afterload und somit eine höhere EF, das heißt, ein höherer LSP wie z.B. in den Vergleichsgruppen könnte eine noch geringere EF zur Folge haben.

Andererseits hat der niedrige LSP eine verringerte Perfusion des poststenotischen Gebiets zur Folge. In diesen Wandabschnitten könnte daraus eine geringere Kontraktilität resultieren und eine niedrigere EF verursachen. Eine Überschätzung der Effekte von Kollateralen und einer deutlichen Rekanalisation wäre möglich. Aus zwei Gründen wäre die Überschätzung jedoch nur geringgradig:

- 1) Der Unterschied ist im Vergleich zu den systolischen linksventrikulären Drücken anderer Gruppen nicht signifikant.
- 2) Zwischen der Untergruppe ohne Kollateralen mit 99-100%iger proximaler Stenose und den Vergleichsgruppen mit 75-90%iger Stenose bzw. mit ausgeprägten Kollateralen bestehen in Bezug auf den LSP keine nennenswerten Unterschiede. Folglich ist hier keine Überbewertung des Effekts von Kollateralen und einer Rekanalisation mit Stenosegraden unter 90% aufgrund von Unterschieden in dem LSP möglich. Damit wird das Ergebnis aus dem Vergleich zwischen der Untergruppe mit geringen Kollateralen und 99-100%iger proximaler Stenose und den Vergleichsgruppen mit 75-90%iger Stenose bzw. mit ausgeprägten Kollateralen bestätigt.

Zwischen den anderen Untergruppen bestehen ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Abschließend kann festgestellt werden, daß die Druckwerte in den einzelnen Untergruppen vergleichbar waren und ein beeinträchtigender Einfluß auf das Ergebnis nicht in Betracht zu ziehen ist.

4.2.5.1.3. Herzfrequenz

Als dritter Faktor beeinflusst die Herzfrequenz den Blutfluß durch Kollateralen und Stenosen und übt so eine Wirkung auf die Auswurfraction aus. Dabei spielen zwei Mechanismen eine Rolle:

- 1) Das diastolische Intervall ist um so kürzer, je höher die Pulsfrequenz ist. Ein Blutfluß ist jedoch nur in der Diastole möglich. Das heißt, dem steigenden Bedarf im Falle einer Frequenzsteigerung steht eine Verringerung des Blutflusses gegenüber, da Kollateralen nicht dilatieren und das poststenotische Gefäßbett bereits maximal dilatiert ist.
- 2) Mit der Herzfrequenz steigt der O_2 -Verbrauch des Myokards. Daraus resultiert eine Vasodilatation gesunder Koronararterien. Für die Kollateralen und das maximal dilatierete poststenotische Gefäßbett tritt ein "steal effect" ein, und der Blutfluß in dem poststenotischen oder durch Kollateralen versorgten Myokard sinkt.

Im Tierversuch konnte die deutliche Abhängigkeit des Blutflusses in den Myokardarealen, die durch Kollateralen versorgt wurden, von der Frequenz nachgewiesen werden. Cohen et al. (10) beobachtete beim Hund, daß unter Belastung mit hohem Puls in den durch Kollateralen versorgten Bezirken, besonders subendocardial, ein Perfusionsdefizit eintrat. Der Blutfluß war zum Teil geringer als der Ruheblutfluß.

Flameng et al. (18) zeigte ebenfalls, daß ein erhöhter Puls mit einem signifikant verminderten subendocardialen Blutfluß in dem von Kollateralen versorgten Myokard einhergeht. Durch eine medikamentöse Vasodilatation konnte er einen "steal effect" mit wiederum besonders subendocardial ausgeprägten Perfusionsdefiziten auslösen.

Auch Schaper und Wüsten (52) beschrieben das Auftreten von Perfusionsdefiziten nach Vasodilatation oder erhöhten Pulsfrequenzen in Bezirken, die von Kollateralen abhängig waren.

Ähnliche Auswirkungen von Puls und Vasodilatation konnten am menschlichen Herzen beobachtet werden.

Schwartz et al. (59) zeigte, daß nach Erhöhung der Pulsfrequenz mit einem Schrittmacher vermehrt Kontraktionsstörungen in den Wandarealen auftraten, deren Blutversorgung durch Kollateralen erfolgte.

Horwitz et al. (29) fand ein Absinken des szintigraphisch gemessenen Blutflusses in dem durch Kollateralen versorgten Myokard nach Vasodilatation mit Isoproterenol.

Im Patientengut unserer Studie traten zwischen den einzelnen Untergruppen keine nennenswerten Unterschiede der durchschnittlichen Pulsfrequenz auf. Eine Beeinflussung der Ergebnisse durch

diesen Faktor ist damit ausgeschlossen.

4.2.5.2. Alter, Therapie und Zeitraum zwischen Infarkt und Herzkatheteruntersuchung

1) Alter:

Das Durchschnittsalter der Patienten in unserer Studie betrug 50 Jahre. Es ist damit etwas geringer als in anderen Arbeiten. Dort schwanken die Angaben zwischen 50 und 57 Jahren (2,4,8,14,35,39, 63,65).

Um mögliche Einflüsse des Alters auf die Herzfunktion zu berücksichtigen, wurde die Altersverteilung der einzelnen Untergruppen miteinander verglichen.

Es bestanden keine statistisch signifikanten Unterschiede. In den Gruppen mit 99-100%iger proximaler und 75-90%iger mittlerer bzw. distaler Stenose und jeweils geringen Kollateralen waren mit einem Durchschnittsalter von 44 bzw. 44,5 Jahren jüngere Patienten vertreten. Da nur bei proximaler Stenose der Einfluß von Stenosegrad und Kollateralen auf die Ventrikelfunktion sichtbar wird (siehe 4.2.3.), ist nur in der Gruppe mit proximalem Stenosesitz eine Beeinträchtigung des Ergebnisses möglich. In dieser Untergruppe wurde eine sehr niedrige EF berechnet. Da ein geringeres Lebensalter wohl keinen negativen Einfluß auf die Herzfunktion erwarten läßt, ist nicht mit Auswirkungen auf das Ergebnis zu rechnen. Auch war in der Untergruppe mit 99-100%iger proximaler Stenose ohne Kollateralen das gleiche Durchschnittsalter wie in der Vergleichsgruppe mit ausgeprägten Kollateralen zu finden, so daß hier kein Fehler durch die Altersverteilung möglich ist.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß ein Einfluß des Alters auf das Ergebnis nicht vorliegt.

2) Therapie:

Eine wichtige Ursache für ein fehlerhaftes Ergebnis könnte eine bevorzugte Therapie in einigen Untergruppen darstellen. Daher war ein Vergleich der Patientengruppen in Bezug auf Medikamente mit Wirkung auf Kreislauf, Herzfunktion und -leistung nötig, um einen Einfluß der Therapie auf das Ergebnis zu erkennen bzw. auszuschließen.

Folgende Medikamente wurden berücksichtigt: Nitrate, β -Blocker, Digitalis, Diuretika, Antiarrhythmika, Dopamin, Ca-Antagonisten.

In der Untergruppe mit mittlerer bzw. distaler 99-100%iger Stenose ohne Kollateralen erhielten signifikant mehr Patienten Ni-

trate als in den jeweiligen Vergleichsgruppen mit 75-90%iger Stenose bzw. ausgeprägten Kollateralen. Auf das Ergebnis hat diese ungleiche Verschreibungshäufigkeit der Nitrats keinen Einfluß, da die positiven Effekte von Rekanalisation und Kollateralen auf die Auswurffrac tion nur bei proximalen Läsionen erfaßbar sind (siehe 4.2.3.).

Man könnte vermuten, daß eine stärkere AP in dieser Gruppe die Ursache für die höhere Verschreibungshäufigkeit von Nitraten sein könnte, da eine Blutversorgung des Myokards durch Kollateralen nicht stattfindet. In diesem Fall müßten jedoch in der Gruppe mit proximalem 99-100%igen Stenosesitz ohne Kollateralen ebenfalls mehr Patienten Nitrats erhalten als in den Vergleichsgruppen. Dies ist nicht der Fall. Vermutlich ist die höhere Verschreibungshäufigkeit zufallsbedingt.

Weitere statistisch signifikante Unterschiede traten zwischen den Untergruppen im Bezug auf die Medikation nicht auf.

Eine Beeinträchtigung des Ergebnisses durch Unterschiede in der medikamentösen Therapie besteht also nicht.

3) Zeitraum zwischen Infarkt und Herzkatheteruntersuchung

Der Zeitraum zwischen Infarktereignis und Herzkatheteruntersuchung beeinflußt die EF und die Ventrikelfunktion nicht unerheblich. Schon in den ersten Stunden nach einem Myokardinfarkt treten Änderungen der EF auf (62). Eine kompensatorische Steigerung der Kontraktionskraft und eine sich langsam entwickelnde Hypertrophie gesunden Myokards führen zu einer Steigerung der EF (40). Das heißt, je später nach Infarkt die Herzkatheteruntersuchung erfolgt, um so geringer sind die Einschränkungen der Auswurffrac tion und der Ventrikelfunktion.

In unserer Studie wurde die Herzkatheteruntersuchung durchschnittlich acht Wochen nach Infarkt durchgeführt. In anderen Studien, bis auf drei Arbeiten, in denen die Patienten kurz nach Infarkt untersucht wurden, fehlen entsprechende Angaben über diesen Zeitraum, sodaß ein Vergleich nicht möglich ist.

Zwischen den einzelnen Untergruppen traten keine statistisch signifikanten Unterschiede auf. In der Untergruppe ohne Kollateralen mit 99-100%igem proximalen Stenosesitz lag mit sechs Wochen eine kürzere Zeitspanne vor. Obwohl die Differenz zur Vergleichsgruppe mit ausgeprägten Kollateralen nicht signifikant ist, könnte doch eine geringe überschätzung des positiven Effekts von Kollateralen die Folge sein, da das Myokard in der Gruppe mit ausgeprägten Kollateralen zwei Wochen mehr Zeit hatte zu hypertrophieren. Jedoch bei Betrachtung der Gruppe mit 99-100%igem proximalen Stenosesitz und geringen Kollateralen ergibt sich mit 8,7 Wochen eine größere Zeitspanne als in der Gruppe

mit ausgeprägten Kollateralen. Da in dieser Gruppe eine noch niedrigere EF als in der Gruppe ohne Kollateralen vorlag, ist eine mögliche Beeinträchtigung des Ergebnisses durch die kurze Zeitspanne in der letzten Gruppe als bedeutungslos einzustufen. Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß ein Einfluß auf das Ergebnis durch unterschiedliche Zeitdifferenzen zwischen Infarkt und Herzkatheteruntersuchung nicht vorliegt.

4.2.6. Infarktverlauf und Kollateralisation

4.2.6.1. Dauer der Prodromie und Kollateralisation

Zwei von drei Patienten, die im Koronarangiogramm keine Kollateralen aufwiesen, gaben an, drei bzw. mehrere Wochen vor dem Infarkt Beschwerden verspürt zu haben. Bei den Patienten mit geringen Kollateralen betrug die Dauer der Prodromie in zwei Fällen drei Monate, in einem Fall Tage, und bei einem Patienten war der Infarkt zugleich die Erstmanifestation seiner KHK. Von den Patienten mit ausgeprägten Kollateralen gaben zwei eine sechsmonatige und einer eine einwöchige Dauer der Prodromie an.

Aufgrund der geringen Fallzahl sowie der großen Streubreite und Ungenauigkeit der Angaben ergibt die Zuordnung zum Kollateralisationsgrad kein präzises Ergebnis. Es deutet sich jedoch eine Beziehung zwischen der Dauer der Prodromie und dem Kollateralisierungsgrad an. Danach war ein geringerer Kollateralisationsgrad mit einer kürzeren Anamnese verbunden.

Ein Vergleich mit anderen Arbeiten bestätigt diese Ergebnisse. Blanke et al. (5) stellte fest, daß Patienten mit akutem Infarkt ohne Kollateralen in 67% der Fälle niemals zuvor Symptome einer AP verspürt hatten, während Patienten mit Kollateralen nur in 23% keine AP vor Infarkt bemerkt hatten. Dieser Unterschied war signifikant.

Auch Williams et al. (65) stellte bei Patienten mit akutem Infarkt fest, daß gute Kollateralen mit einer signifikant längeren und häufigeren AP einhergehen. 85% der Patienten mit guten Kollateralen hatten eine positive AP-Anamnese, ohne Kollateralen waren es nur 29%.

Schwartz et al. (59) beobachtete ebenfalls eine signifikant schwerere AP bei Existenz einer guten Kollateralisation.

Helfant et al. (25,26) und Lavine et al. (36) konnten keine Beziehung zwischen dem Ausmaß der Kollateralisation und der Dauer und Schwere der AP feststellen. Vermutlich liegt die Ursache hierfür in dem Kollektiv, das Helfant und Lavine untersuchten. Sie führten ihre Untersuchung nicht an Patienten mit akutem In-

farkt durch, sondern an Patienten, die mindestens eine 75%ige (Lävne) oder 90%ige (Helfant) Stenose im Koronarangiogramm aufwiesen. Das heißt, die Arbeiten erlauben keine Aussage über einen Zusammenhang zwischen Ausmaß der Kollateralisation und Dauer der Prodromie vor einem Myokardinfarkt. Diese Studien leisten damit keinen Beitrag zur Fragestellung, ob eine lange AP-Dauer vor Infarkt den Schluß auf eine ausgeprägte Kollateralisierung erlaubt.

Eine lange Dauer der Prodromie bedeutet, daß bereits eine längere Zeit vor dem Infarkt ereignis hämodynamisch wirksame Stenosen existierten. Hämodynamisch wirksame Stenosen können durch die Einschränkung der Blutversorgung und durch das entstehende Druckgefälle die Bildung von Kollateralen induzieren. Dieser Vorgang benötigt einen Zeitraum von mehreren Wochen. Die Dauer der Prodromie erlauben also eine Aussage darüber, ob vor Eintreten des Infarkts die zeitliche Möglichkeit für eine Kollateralenbildung gegeben war. Wie deutlich aus den Zahlen von Blanke et al. (5) und Williams et al. (65) hervorgeht, bilden sich Kollateralen nicht immer aus, auch wenn dem Infarkt eine längere Periode mit AP vorausging, und umgekehrt. Das heißt, in der Mehrzahl der Fälle mit länger dauernden Prodromie sind ausgeprägte Kollateralen zu erwarten, aber im Einzelfall ist keine Vorhersage möglich.

4.2.6.2. Verlauf des Infarkts und Kollateralen

Als Indikator für die Geschwindigkeit des Infarkttablaufs dienten die unterschiedlichen Zeiten bis zum Auftreten der einzelnen EKG-Veränderungen.

Bis auf einen Fall war die ST-Hebung bereits bei der Aufnahme eingetreten. Unter Berücksichtigung der stark differierenden Zeiten zwischen Schmerzeintritt und Aufnahme ist daher keine Aussage über das Zeitintervall zwischen Symptombeginn und Auftreten einer ST-Hebung möglich. Damit entfällt ein empfindlicher Parameter zur Beurteilung einer möglichen Verzögerung des Infarktverlaufs durch Kollateralen in den ersten Stunden.

Dagegen ergab sich eine Beziehung zwischen der Kollateralisation und dem Auftreten eines R-Verlusts. In der Untergruppe mit geringen Kollateralen (n = 5) war der R-Verlust durchschnittlich 10 Stunden nach Symptombeginn eingetreten, während in der Untergruppe mit ausgeprägten Kollateralen ein Zeitraum von 16 Stunden bestand.

Deutlicher war der Zeitunterschied für das Intervall zwischen Schmerzbeginn und Auftreten pathologischer Q-Zacken. In der Un-

tergruppe mit geringen Kollateralen betrug er 16 Stunden, während bei Existenz von ausgeprägten Kollateralen ein Zeitraum von 28 Stunden zu finden war.

Über die Dauer der ST-Hebung läßt sich keine Aussage treffen, da nur in fünf Fällen entsprechende Angaben in den Krankenblättern enthalten waren. Jedoch deutet sich eine längere Dauer für Patienten mit ausgeprägten Kollateralen an.

Die Angaben über die einzelnen Zeiten stellen keine exakten Werte dar, sondern müssen aus folgenden Gründen nur als grobe Schätzung betrachtet werden:

- 1) Die Zeitspanne zwischen Schmerzbeginn und Eintreffen des Notarztes bzw. Klinikaufnahme konnte oft nur geschätzt oder gar nicht ermittelt werden. Entsprechend fehlerhaft sind daher auch die Angaben über den Zeitraum zwischen Symptombeginn und Auftreten der einzelnen EKG-Veränderungen.
- 2) Die EKG-Schreibungen wurden oft in unterschiedlichen und unregelmäßigen Intervallen durchgeführt. Je nach Tageszeit der Aufnahme differierten insbesondere die Zeiten zwischen der ersten und zweiten EKG-Schreibung. So war es unmöglich, den exakten Zeitpunkt einer Änderung zu erfassen.

Zusätzlich wird die Aussagekraft der Ergebnisse durch die geringe Fallzahl und die große Streubreite der Werte eingeschränkt. Dennoch erscheint es berechtigt zu sein, einen Zusammenhang zwischen der Geschwindigkeit des Infarktablaufs und dem Ausmaß der Kollateralisation herzustellen. Existieren ausgeprägte Kollateralen, so ist ein späteres Auftreten von R-Verlust und pathologischen Q-Zacken zu erwarten. Im Vergleich zu der Untergruppe mit geringen Kollateralen war besonders der Zeitraum zwischen Symptombeginn und Auftreten pathologischer Q-Zacken bei Vorliegen einer ausgeprägten Kollateralisation deutlich länger. Der kleinste Wert war mit 21,5 Stunden immer noch doppelt so groß wie der Mittelwert in der Untergruppe mit geringen Kollateralen. Das spätere Auftreten von EKG-Veränderungen ist ein Indiz für die Vermutung, daß der Blutfluß durch gute Kollateralen ausreicht, um nach Koronararterienverschluß ein längeres Überleben der Myokardzellen zu bewirken. Der Ablauf des Infarktgeschehens wird dadurch verlangsamt.

4.2.6.3. Verlauf und Schwere des Infarkts

Wenn ein protrahiert verlaufender Infarkt mit dem Vorliegen einer guten Kollateralisierung verbunden ist, müßte in solchen Fällen auch das Ausmaß der Ventrikelfunktionsstörungen geringer ausfallen.

Für die Zuordnung der EF zu dem Zeitintervall zwischen Symptombeginn und Auftreten pathologischer Q-Zacken wurde eine fixe Zeitgrenze von 22 Stunden gewählt. Dies hat zwei Gründe:

- 1) Ist die Zeitspanne zwischen Symptombeginn und dem Auftreten pathologischer Q-Zacken größer als 22 Stunden, so ist mit einiger Wahrscheinlichkeit eine ausgeprägte Kollateralisation zu erwarten (siehe 4.2.6.2.).
- 2) Im Tierexperiment war 22 Stunden nach Koronararterienverschluß ein aktives Kollateralenwachstum aufgetreten, das zu einem verbesserten Blutfluß führte (52,53,54).

Wir konnten feststellen, daß die EF deutlich höhere Werte zeigte, falls der Zeitraum zwischen Symptombeginn und dem Auftreten pathologischer Q-Zacken größer als 22 Stunden war.

Für diese wesentlich besseren EF-Werte sind zwei Ursachen zu diskutieren:

- 1) Treten pathologische Q-Zacken 22 Stunden nach Symptombeginn oder später auf, so besteht eine größere Wahrscheinlichkeit für das Vorkommen einer ausgeprägten Kollateralisation. Bei proximalem Stenosesitz bedeuten ausgeprägte Kollateralen eine signifikant höhere EF. Folglich sind bei einem protrahiert verlaufenden Infarkt geringere Ventrikelfunktionsstörungen zu erwarten.
- 2) Zögern Kollateralen mit ihrem Blutfluß Nekrosen größeren Ausmaßes längere Zeit hinaus, so entsteht ein Zeitgewinn, der dazu führt, daß ein aktives Kollateralenwachstum vor einem ausgedehnten Infarkt gefährdeter Myokardareale möglich wird. Eine daraus resultierende verbesserte Blutversorgung würde diesen Arealen eine noch größere Überlebenschance bieten. Eine höhere Auswurfraction wäre die Folge. Pathologische Q-Zacken gelten als Zeichen einer Myokardnekrose. Die Zeitspanne zwischen Schmerzeignis und ihrem Auftreten zeigt daher an, ob genügend Zeit für ein beginnendes Kollateralenwachstum vor der Nekrose größerer Myokardareale vorhanden war.

Im Tierexperiment war nach 22 Stunden aktives Kollateralenwachstum eingetreten. Da der Zellzyklus bei Mensch und Hund ähnlich verläuft, könnte auch am menschlichen Herzen 22 Stunden nach Gefäßverschluß ein Kollateralenwachstum einsetzen. Das heißt, beträgt die Zeitspanne zwischen Schmerz-

ereignis und Auftreten pathologischer Q-Zacken mehr als 22 Stunden, so könnte beginnendes Kollateralenwachstum gefährdete Myokardanteile erhalten. Zusätzlich zu der durch die bereits existierenden Kollateralen bedingten guten EF wäre eine weitere Verbesserung der EF die Folge.

Für diese These spricht, daß alle Patienten, bei denen pathologische Q-Zacken 21,5 Stunden nach Symptombeginn und später auftraten, ausgeprägte Kollateralen im Koronarangiogramm zeigten, während bei einer kürzeren Zeitspanne nur wenige Kollateralen zu finden waren.

Einschränkend muß festgestellt werden, daß die Aussagekraft auch dieses Ergebnisses durch die geringe Fallzahl ($n = 6$) und die sehr ungenaue Bestimmung der Zeitintervalle zwischen Schmerzeignis und EKG-Veränderungen (siehe 4.2.6.2.) erheblich vermindert wird.

Nicht nur die EF, sondern auch die maximale CPK bietet einen Anhalt für die Infarktgröße. In der Untergruppe mit ausgeprägten Kollateralen waren wesentlich höhere Werte als in den anderen Untergruppen gemessen worden. Für dieses auf den ersten Blick überraschende Ergebnis gibt es zwei Gründe:

- 1) Infolge des Blutflusses durch Kollateralen wird das freier werdende Enzym wesentlich rascher aus dem Infarktgebiet ausgeschwemmt. So entsteht ein höherer Enzympeak. Diesen Effekt hatte man auch nach Reperfusion mit Streptokinase beobachtet (32).
- 2) Eine ausgeprägte Kollateralisation ist um so häufiger zu finden, je weiter proximal eine Stenose oder ein Verschuß lokalisiert ist (siehe 4.2.2.1.). Das heißt, in der Untergruppe mit ausgeprägten Kollateralen sind mehr Patienten mit einer proximalen Infarktlokalisation zu vermuten. Ein Infarkt nach proximalem Koronararterienverschuß betrifft jedoch einen größeren Teil des Myokards als bei einer weiter distal gelegenen Läsion. Folglich wird eine größere Enzymmenge frei.

Auch die Aussagekraft dieses Ergebnisses wird durch die geringe Fallzahl und die große Streubreite der Werte beeinträchtigt. Zudem wurden die CPK-Bestimmungen in unregelmäßigen und zu großen Intervallen durchgeführt, um die maximalen Werte des Enzympeaks in jedem Fall erfassen zu können.

Unterschiede in der medikamentösen Therapie lagen zwischen den Untergruppen nicht vor.

Trotz der geringen Fallzahlen und der ungenauen Daten kann abschließend festgestellt werden, daß ein protrahierter Infarktverlauf eine ausgeprägte Kollateralisierung und geringere Ventrikelfunktionsstörungen vermuten läßt. Für einen Beweis dieser

These wäre eine prospektive Studie nötig, um mit harten Daten statistisch signifikante Ergebnisse zu erhalten.

4.3. Schlußfolgerungen

Nach Infarkt zeigt die Auswurffraktion bei mittlerem oder distalem Sitz der Stenose bzw. des Verschlusses in vielen Fällen keine oder nur geringe Einschränkungen. Es treten also kaum Ventrikelfunktionsstörungen auf. Rekanalisation des Verschlusses oder Kollateralen bewirken hier keine statistisch signifikanten Änderungen.

Ein proximaler Verschluß führt zu ausgeprägten Ventrikelfunktionsstörungen. Eine Spontanrekanalisation mit Stenosegraden unter 90% oder ausgeprägte Kollateralen bewirken in diesen Fällen eine signifikante Verbesserung der EF. Die Werte für die EF entsprechen dann häufig Normalwerten oder liegen knapp darunter. Eine stärkere Rekanalisation und ausgeprägte Kollateralen begrenzen somit das Ausmaß der Ventrikelfunktionsstörungen nach Infarkt.

Ein protrahierter Infarktverlauf läßt mit einiger Wahrscheinlichkeit auf das Vorliegen ausgeprägter Kollateralen und auf geringere Ventrikelfunktionsstörungen schließen.

Die Untersuchung wurde an Patienten mit Eingefäßerkrankungen durchgeführt, um Verfälschungen aufgrund von Einschränkungen des Blutflusses in Kollateralen und Kontraktionsstörungen durch hämodynamisch wirksame Stenosen in weiteren Koronararterien zu vermeiden. Eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Patienten mit Mehrgefäßerkrankungen ist noch zu prüfen.

Über therapeutische Konsequenzen muß diskutiert werden. Folgende Fragen erwecken großes Interesse:

- 1) Sollte angesichts der nur sehr geringen Ventrikelfunktionsstörungen auf aggressive Therapieformen verzichtet werden, falls
 - a) die für den Infarkt verantwortliche Läsion im mittleren oder distalen Bereich der koronaren Gefäße liegt?
 - b) eine nennenswerte Rekanalisation eingetreten ist?
 - c) eine ausgeprägte Kollateralisation vorliegt?
- 2) Ein protrahiert verlaufender Infarkt läßt mit einiger Wahrscheinlichkeit auf gute Kollateralen schließen. Ist in diesem Fall eine Förderung des kollateralen Blutflusses z.B. durch Nitrate oder Ca-Antagonisten (43,49) ohne das Vorliegen eines Koronarangiogramms zu befürworten?
- 3) Ist ein proximaler Verschluß ohne Kollateralen aufgrund der schlechten Ventrikelfunktion eine Indikation für den Einsatz von Lyse oder mechanischer Rekanalisation?

5. Zusammenfassung

Bei 114 Patienten mit Eingefäßerkkrankung untersuchten wir die Rate von Spontanrekanalisationen sowie deren Auswirkungen und den Einfluß von Kollateralen auf Ventrikelfunktionsstörungen nach Myokardinfarkt bzw. Gefäßverschluß. Eine Lysetherapie oder eine länger dauernde Antikoagulation war nicht durchgeführt worden. Die Herzkatheteruntersuchung hatte 3-14 Wochen nach dem akuten Schmerzereignis stattgefunden.

Die Stenose bzw. der Verschluß war bei 38 Patienten in der RKA, bei 59 Patienten in der LAD und bei 17 Patienten in der CX gelegen. Die Lokalisation der Läsionen ließ eine deutliche Bevorzugung der proximalen RKA, der proximalen und mittleren LAD sowie der distalen CX erkennen.

In 43 Fällen (37,7%) war eine spontane Rekanalisation eingetreten. Davon hatten 32 (28,1%) eine 75-90%ige Stenose und 11 (9,7%) eine 99%ige Stenose. Bei 71 Patienten (62,2%) fanden wir einen totalen Koronararterienverschluß. Niedrigere Stenosegrade waren vor allem in der mittleren und distalen LAD sowie in der CX zu finden, während in der RKA und in der proximalen LAD meistens Verschlüsse vorkamen.

Eine Spontanrekanalisation mit Stenosegraden von 75-90% führte bei proximalen Läsionen zu einer signifikant höheren EF von 58% im Vergleich zu 41% bei Patienten ohne Rekanalisation (99-100%ige Stenose), jeweils bezogen auf Fälle ohne ausreichende Kollateralen.

Für distale und mittlere Läsionen konnten wir keine Beziehung zwischen spontaner Rekanalisation und linksventrikulärer Funktion, gemessen an der Auswurffraktion, feststellen. Hier wurden in allen Untergruppen für die EF wenig differierende Werte über 52% berechnet.

Kollateralen üben auf die Auswurffraktion einen ähnlichen Einfluß aus wie eine Spontanrekanalisation:

Bei proximalen 99%igen Stenosen bzw. Verschlüssen waren ausgeprägte Kollateralen mit einer signifikant höheren EF von 56% verbunden im Vergleich zu 41% bei unzureichenden Kollateralen.

Lagen dagegen distale und mittlere Stenosen bzw. Verschlüsse vor, so hatten Unterschiede in der Kollateralisation nicht zu meßbaren Auswirkungen auf die Auswurffraktion geführt, für die in allen Untergruppen nur geringfügig erniedrigte Werte ermittelt wurden.

Bei 10 von 47 Patienten mit ausgeprägten Kollateralen (20%) war kein transmuraler Infarkt eingetreten.

Lagen 75-90%ige Stenosen vor, so wurden in keinem Fall ausgeprägte Kollateralen gefunden. Kollateralen traten bevorzugt bei

proximalen, hochgradigen (99-100%igen) Stenosen auf. Von 114 Patienten hatten 40 (35,1%) keine, 27 (23,7%) geringe und 47 (41,2%) ausgeprägte Kollateralen.

Eine längere Dauer der Prodromie vor Infarkt ist anscheinend mit der Existenz von ausgeprägten Kollateralen verbunden.

R-Verlust und pathologische Q-Zacken traten in der Gruppe mit geringen Kollateralen durchschnittlich 10 Stunden nach Schmerzbeginn auf. In der Untergruppe mit ausgeprägten Kollateralen wurden der R-Verlust nach 16 Stunden und pathologische Q-Zacken nach 28 Stunden registriert.

Bei Auftreten von pathologischen Q-Zacken bis zu 22 Stunden nach Symptombeginn betrug die EF 34,8%. Ein späteres Auftreten war mit einer EF von 58,5% verbunden.

Abschließend kann festgestellt werden:

- 1) Nach einem Infarkt mit Verschuß im mittleren oder distalen Teil der Koronararterien ist gewöhnlich mit geringen Ventrikelfunktionsstörungen zu rechnen. Kollateralen und Spontanrekanalisation mit Stenosegraden unter 90% führen in diesen Fällen zu keiner Verbesserung der Ventrikelfunktion.
- 2) Ist der Infarkt proximal lokalisiert, so führt
 - a) eine Spontanrekanalisation mit Stenosegraden unter 90%
 - b) eine ausgeprägte Kollateralisationzu einer weitreichenden Begrenzung der Ventrikelfunktionsstörungen nach Infarkt.
- 3) Ein protrahierter Infarktverlauf läßt vermutlich auf ausgeprägte Kollateralen und geringere Ventrikelfunktionsstörungen schließen.

Die Ergebnisse lassen erkennen, daß nicht bei allen Patienten mit Infarkt durch eine Lysetherapie ein Gewinn zu erreichen ist.

Literaturverzeichnis

- 1) Anderson JL, Marshall HW, Bray BE, Lutz JR, Frederick PR, Yanowitz FG, Datz FL, Klausner SC, Hagan AD. A randomised trial of intracoronary streptokinase in the treatment of acute myocardial infarction. N.Eng.J.Med. 1983; 308: 1312-8
- 2) Berger, Watson, Taylor, Burwell, Martin, Beller. Effect of coronary collateral circulation on regional myocardial perfusion assessed with quantitative Thallium 201-scintigraphy. Am.J.Cardiol. 1980; 46(3): 365-76
- 3) Bertrand ME, Lefebvre JM, Lavigne CL, Rousseau MF, Carre AG, Lekieffre JP. Coronary arteriography in acute transmural myocardial infarction. Am.Heart J. 1979; 61-69
- 4) Betriu A, Castaner A, Lanza GA, Pare JC, Roig E, Coll S, Magrina J, Navarro-Lopez F. Angiographic findings 1 month after myocardial infarction: A prospective study of 259 survivors. Circulation 1982; 65: 1099-1105
- 5) Blanke H, Karsch KR, Schlueter G, Rentrop P. Die Beziehung zwischen angiographisch nachweisbaren Kollateralen im akuten Infarktstadium und der Angina pectoris Anamnese. Z.Kardiol. 1982; 71(3): 228
- 6) Bodenheimer MM, Banka VS, Hermann GA, Trout RG, Pasdar H, Helfant RH. The effect of severity of coronary artery obstructive disease and the coronary collateral circulation on local histopathologic and electrographic observation in man. Am.J.Med. 1977; 63: 193-199
- 7) Bove A. Motion of the heart 1628 to 1982 and beyond. Int. J. Cardiol. 1982; 1: 405-407
- 8) Brooks N, Cattell M, Jennigs K, Balcon R, Honey M, Layton C. Isolated disease of left anterior descending coronary artery: Angiographic and clinical study of 218 patients. Brit.Heart J. 1982; 47(1): 71-77
- 9) Carroll RJ, Verani MS, Falsetti HL. The effect of collateral circulation on segmental left ventricular contraction. Circulation 1974; 50: 709-13

- 10) Cohen MV, Yipintsoi T. Myocardial performance and collateral flow after transient coronary occlusion in exercising dogs. *Am.J.Physiol.* 1979; 237(4): H520-7
- 11) Cohn PF, Maddox DE, Holman L, See JR. Effect of coronary collateral vessels on regional myocardial blood flow in patients with coronary artery disease. *Am.J.Cardiol.* 1980; 46(3): 359-64
- 12) Dahlström IA, Ohlsson O, Lilja B. Left ventricular function after myocardial infarction. *Int.J.Cardiol.* 1982;1: 409-421
- 13) Davies MJ, Thomas A. Thrombosis and acute coronary - artery lesions in sudden cardiac ischemic death. *N.Eng.J.Med.* 1984; 310: 1137-1140
- 14) De Wood MA, Spores J, Notzke R, Mouser LT, Burroughs R, Golden MS, Lang HL. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N.Eng.J.Med.* 1980; 303(16): 897-902
- 15) Eng C, Patterson RE, Horowitz SF, Halgash DA, Pichard AD, Midwall I, Herman MV, Gorlin R. Coronary collateral function during exercise. *Circulation* 1982; 66(2): 309-16
- 16) Engel HJ, Lichtlen PR, Hundeshagen H. Relation between coronary obstructions, left ventricular wall motion and regional myocardial blood flow in single-vessel coronary artery disease. *Z.Kardiol.* 1982; 71: 326-33
- 17) Epstein SE, Palmeri ST, Patterson RE. Current concepts: Evaluation of patients after acute myocardial intervention. Indication for cardiac catheterisation and surgical intervention. *N.Eng.J.* 1982; 307(24): 1487-92
- 18) Flameng W, Wüsten B, Winkler B, Pasyk S, Schaper W. Influence of perfusion pressure and heart rate on local myocardial flow in the collateralized heart with chronic coronary occlusion. *Am.Heart J.* 1975; 89: 51-59
- 19) Flameng W, Schwarz F, Hehrlein F, Boel A. Functional significance of coronary collaterals in man. *Basic.Res.Cardiol.* 1978; 73: 188-99

- 20) Gohlke H, Samek L, Stürzenhofecker P, Roskamm H. Beeinflußt der Stenosegrad im proximalen RIA die Prognose bei jungen Patienten nach einem transmuralen anterioren Infarkt? Z.Kardiolog. 1982; 71(3): 228 Abs.
- 21) Gold HK, Leinbach RC. Coronary obstruction in anterior myocardial infarction: Thrombus or spasm? Am.J.Cardiol. 1980; 45: 483 Abs.
- 22) Gottwick M, Wüsten B, Hofmann M, Puschmann S, Nienaber C, Schaper W. Development of collaterals. Application of external subcritical fixed constrictors in a canine model. Basic. Res.Cardiol. 1983; 78: 183-92
- 23) Gregg DE, Patterson RE. Functional importance of the coronary collaterals. N.Eng.J.Med. 1980; 303: 1404-06
- 24) Hamby RI, Aintablian I, Schwartz A. Reappraisal of the functional significance of the coronary collateral circulation: Am.J.Cardiol. 1976,38: 305-09
- 25) Helfant RH, Gorlin R, Bent P. The coronary collateral circulation. Ann.Int.Med. 1972; 77(6): 995-97
- 26) Helfant RH, Vokonas PS, Gorlin R. Functional importance of the human coronary collateral circulation. N.Eng.J.Med. 1971; 284: 1277-81
- 27) Hori M, Inoue M, Ohgitani N, Tsujioka K, Abe H, Fukui S, Minamino T. Site and severity of coronary narrowing and infarct size in man. Br.Heart.J. 1980; 44: 271-9
- 28) Hori M, Inoue M, Fukui S, Shimazu S, Mishima M, Ohgitani N, Minamino T, Abe H. Correlation of ejection fraction and infarct size estimated from the total CK released in patients with acute myocardial infarction. Br.Heart J. 1979; 41: 433-440
- 29) Horwitz LD, Groves BM, Walsh RA, Sorensen SM, Latson TW. Functional significance of the coronary collateral vessels in patients with coronary artery disease. Am.Heart J. 1982; 104(2): 221-25

- 30) Harris CN, Kaplan MA, Parker DP, Aronow WS, Ellestad MH. Anatomic and functional correlates of intercoronary collateral vessels. *Am.J.Cardiol.* 1972; 30: 611-14
- 31) Henning H, Gilpin EA, Covell J.W., Swan EA, O'Rourke RA, Ross J. Prognosis after acute myocardial infarction: A multivariate analysis of mortality and survival: *Circulation* 1979; 59: 1124-35
- 32) Kahaja F, Walton JA, Brymer JF, Lo E, Osterberger L, O'Neill WW, Colfer HT, Weiss R, Lee T, Kurian T, Goldberg D, Pitt B, Goldstein S. Intracoronary fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. Report of a prospective randomized trial. *N.Eng.J.Med.* 1983; 308(22): 1305-11
- 33) Kolibash AI, Bush CA, Wepsic RA, Schroeder DP, Tetelman MR, Lewis RP. Coronary collateral vessels: Spectrum of physiologic capabilities with respect to providing rest and stress myocardial perfusion, maintenance of left ventricular function and protection against infarction. *Am.J.Cardiol.* 1982; 50: 230-38
- 34) Kumada T, Gallagher KP, Battler A, White F, Kemper WS, Ross J. Comparison of postpacing and exercise-induced myocardial dysfunction during collateral development in conscious dogs. *Circulation* 1982; 65: 1178-85
- 35) Kumpuris AG, Quinones MA, Kanon D, Miller RR. Isolated stenosis of left anterior-descending or right coronary artery: Relation between site of stenosis and ventricular dysfunction and therapeutic implications. *Am.J.Cardiol.* 1980; 46: 13-20
- 36) Lavine P, Filip Z, Najmi M, Kimbiris D, Segal BC, Linhart J.W. Clinical and haemodynamic evaluation of coronary collateral vessels in coronary artery disease. *Am.Heart J.* 1974; 87: 343-49
- 37) Levin DC. Pathways and functional significance of the coronary collateral circulation. *Circulation* 1974; 50: 831-37
- 38) Mc Gregor M. The coronary collateral circulation. A significant compensatory mechanism or a functionless quirk of nature. *Circulation* 1975; 52: 529-30 Edit.

- 39) Miller RR, Olson HG, Vismara LA, Bogren HG, Amsterdam EA, Mason DT. Pump dysfunction after myocardial infarction: Importance of location, extent and pattern of abnormal left ventricular segmental contraction. *Am.J.Cardiol.* 1976;37: 340-44
- 40) Moraski RE, Russell RO, Smith M, Rackley CE. Left ventricular function in patients with and without myocardial infarction and one, two or three vessel coronary artery disease. *Am.J.Cardiol.* 1975; 35: 1-10
- 41) Nakumara M, Mitsutake A, Matsuguchi H, Kikuchi Y, Takeshita A, Nakagaki O, Nose Y, Nakagaki K. Effect of collateral circulation on regional myocardial blood flow and left ventricular wall motion. *Basic.Res.Cardiol.* 1977; 72: 492-504
- 42) Nauth HF, Hort W, Hubinger R. Untersuchungen über die Lokalisation sklerotischer Veränderungen in den Koronararterien und ihren großen epikardialen Ästen. *Z.Kardiol.* 1979; 68: 832-838
- 43) Newman PE. The coronary collateral circulation: Determinates and functional significance in ischemic heart disease. *Am.Heart J.* 1981; 103(3): 431-45
- 44) Oliva PB, Breckinridge JC. Arteriographic evidence of coronary arterial spasm in acute myocardial spasm. *Circulation* 1977; 56: 366-374
- 45) Oliva PB, Breckinridge JC. Acute myocardial infarction with normal and near normal coronary arteries. *Am.J.Cardiol.* 1977; 40: 1000-1007
- 46) Relman A.S. Intravenous thrombolysis in acute myocardial infarction. A progress report. *N.Eng.J.Med.* 1985; 312: 915-916 Edit.
- 47) Rentrop P, Blanke H, Karsch KR, Rutsch W, Scharf M, Merx W, Dörr R, Mathey D, Kuck K. Changes in the left ventricular function after intracoronary streptokinase infusion in clinically evolving myocardial infarction. *Am.Heart J.* 1981; 102(6): 1188-93

- 48) Rodriguez FL, Robbin SL. Postmortem angiographic studies on the coronary arterial circulation. *Am.Heart J.*1965; 70(3): 348-64
- 49) Rude RE, Muller JE, Braunwald E. Efforts to limit the size of myocardial infarcts. *Ann.Int.Med.* 1981; 95: 736-61
- 50) Russell RE, Chagrasulis RW, Downey IM. Inhibitory effect of cardiac contraction on coronary collateral blood flow. *Am.J.Physiol.* 1977, 233: H541-46
- 51) Sanz G, Castaner A, Betriu A, Magrina I, Roig E, Coll S, Pare IC, Navarro-Lopez F. Determinantes of prognosis in survivors of myocardial infarction. A prospective clinical angiographic study. *N.Eng.J.Med.* 1982; 306(18): 1065-70
- 52) Schaper W, Wüsten B. Collateral Circulation. North-Holland Biomedical Press 1979: 415-470
- 53) Schaper W, Nienaber C, Gottwick M. The importance of the collateral circulation for myocardial survival. *Acta Med.Scand.* 1981; 210(Suppl.651): 29-35
- 54) Schaper W. Collateral anatomy and blood flow: Its potential role in sudden coronary death. *Ann. New York Acad. Science* 69-74
- 55) Schaper W., Pasyk S. Influence of collateral blood flow on the ischemic tolerance of the heart following acute and sub-acute coronary occlusion. *Circulation* 1976; 53(Suppl 1): 57-62
- 56) Sharma GVRK, Cella G, Parisi AF, Sasahara AA. Thrombolytic therapy. *N.Eng.J.Med.* 1982; 306(21): 1268-76
- 57) Schwartz F, Wagner HD, Sesto M, Hofmann M, Schaper W, Kübler W. Native collaterals in the development of collateral circulation after chronic coronary stenosis in mongrel dogs. *Circulation* 1982,66(2): 303-08
- 58) Schwartz F, Schaper I, Becker V, Kübler W, Flameng W. Coronary collateral vessels: Their significance for left ventricular histologic structure. *Am.J.Cardiol.* 1982; 49: 291-95

- 59) Schwartz F, Flameng W, Ensslen R, Sesto M, Thormann J. Effect of coronary collaterals on left ventricular function at rest and during stress. *Am.Heart J.* 1978; 95: 570-77
- 60) The TIMI Study group. The thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial. *N.Eng.J.Med.* 1985; 312: 932-936
- 61) Vismara LA, Miller RR, De Maria AN, Foerster JM, Amsterdam EA, Mason DT, Davis UC. Collateral circulation in chronic coronary disease: Effects on segmental left ventricular contractile function. *Am.J.Cardiol.* 1975; 35: 174 Abs.
- 62) Wackers FJ, Berger HJ, Weinberg MA, Zaret BL. Spontaneous changes in left ventricular function over the first 24 hours of acute myocardial infarction: Implications for evaluating early therapeutic interventions. *Circulation* 1982; 66(4): 748-54
- 63) Wainwright RJ, Maisey MN, Edwards AC, Sowton E. Functional significance of coronary collateral circulation during dynamic exercise evaluated by thallium 201 - myocardial scintigraphy. *Br.Heart J.* 1980; 43: 47-55
- 64) Webster JS, Moberg C, Rincon G. Natural history of severe proximal coronary artery disease as documented by coronary cineangiography. *Am.J.Cardiol.* 1974; 33: 195-200
- 65) Williams DO, Amsterdam EA, Miller RR, Mason DT. Functional significance of coronary collateral vessels in patients with acute myocardial infarction: Relation to pump performance, cardiogenic shock and survival. *Am.J.Cardiol* 1976; 37: 345-51
- 66) Wyatt HL, Forrester IS, Tyberg JV, Goldner S, Logan SE, Parmley WW, Swan HJC. Effect of graded reductions in regional coronary perfusion on regional and total cardiac function. *Am.J.Cardiol.* 1975; 36: 185-92

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Dr. Weber von der Medizinischen Klinik Innenstadt, der für die Betreuung meiner Arbeit viel Zeit und Mühe aufwendete. Seine Anregungen und stete Gesprächsbereitschaft waren mir eine große Hilfe.

Frau Zatecky und Herrn Weichmann danke ich an dieser Stelle für ihre tatkräftige Unterstützung.

Lebenslauf

Am 27. April 1959 wurde ich als Sohn des Diplom-Chemikers Dr. Günter Schnock und seiner Ehefrau Anneliese Schnock, geborene Nicula, in Kleinmachnow bei Berlin geboren. 1960 übernahm mein Vater eine Stellung bei der Hoechst AG in Bobingen.

Hier besuchte ich vom Herbst 1965 bis 1969 die Grundschule und wechselte danach in das Gymnasium Königsbrunn. 1978 bestand ich das Abitur im mathematisch-naturwissenschaftlichen Zweig.

Im Wintersemester 1978/79 war ich an der Universität Innsbruck als Physikstudent immatrikuliert.

Im Mai 1979 begann ich mit dem Medizinstudium an der Ludwig-Maximilians-Universität in München. Das Physikum legte ich 1981 ab. Den ersten Teil des Staatsexamens bestand ich 1982, den zweiten Teil 1984 und den dritten Teil 1985.

